건성안 증상을 가지는 환자들에서 각막 통각과민 환자의 임상양상

Clinical Characteristics of Corneal Hyperalgesia in Patients with Dry Eye Symptoms

김태훈 · 한경은

Tae Hun Kim, MD, Kyung Eun Han, MD, PhD

이화여자대학교 의과대학 이대목동병원 안과학교실 시과학연구센터

The Institute of Ophthalmology and Optometry, Department of Ophthalmology, Ewha Womans University Mokdong Hospital, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: We analyzed the clinical characteristics of corneal hyperalgesia patients with dry eye symptoms.

Methods: Sixty-nine eyes of 69 adults (aged ≥ 20 years) who visited the hospital due to dry eye symptoms were analyzed. Using a Cochet-Bonnet esthesiometer, patients with ≥ 40 mm corneal sensitivity were designated as the corneal hyperalgesia group, and those with < 40 mm were designated as the control group. All patients were tested by slit lamp biomicroscopy. The tear film break-up time (TFBUT), tear secretion, meibography, tear lipid layer thickness, eye blink pattern and Ocular Surface Disease Index were assessed. The eye blink pattern was divided into four types, flat, uphill, downhill, and mixed, and the rate of partial eye blink was recorded.

Results: We compared the 38 eyes in the corneal hyperalgesia group with the 31 eyes in the control group. The pain sensitivity was 51.18 ± 7.66 and 21.61 ± 9.25 mm in the corneal hyperalgesia and control groups, respectively. Tactile sensitivity was higher in the hyperalgesia group (59.21 ± 1.85 mm) than the control group (54.84 ± 10.12 mm) ($p = 0.048$), and the TFBUT in the hyperalgesia group (3.47 ± 0.80 seconds) was significantly shorter than the control group (4.10 ± 1.16 seconds) ($p = 0.036$). There was a significant difference in the proportions of the four eye blink patterns between the hyperalgesia and control groups ($p = 0.023$). In the hyperalgesia group, 35.1% were uphill types and 32.4% were flat types, while in the control group, 43.8% were downhill types. The other tests showed no significant group differences.

Conclusions: The TFBUT was shorter in patients with dry eye symptoms than controls, and the proportions of the four eye blink patterns also differed between the groups.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(1):21-28

Keywords: Blinking, Corneal sensitivity, Dry eye disease, Hyperalgesia

■ Received: 2020. 4. 18. ■ Revised: 2020. 9. 24.

■ Accepted: 2020. 12. 28.

■ Address reprint requests to **Kyung Eun Han, MD, PhD**
The Institute of Ophthalmology and Optometry, Department of
Ophthalmology, Ewha Womans University Mokdong Hospital,
#1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 07985, Korea
Tel: 82-2-2650-5153, Fax: 82-2-2655-2760
E-mail: hanke@ewha.ac.kr

* This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (No. NRF-2017R1C1B1011577).

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

국내의 건성안증후군을 가진 환자는 전체 인구의 10.4%에 이를 정도로 높은 유병률을 보인다.¹ 건성안증후군은 눈물의 양이 부족한 경우와 증발이 많은 경우로 나누어지며, 눈물막 불안정성이 증가하며, 안구 표면의 형광염색 증가, 눈물분비감소, 마이봄샘 폐쇄 증가 및 마이봄샘 분비 저하, 눈꺼풀테 변화, 눈물 내 지질층두께의 감소를 보인다. 최근 고령 인구의 증가와 컴퓨터 사용의 증가로 인해 안구건조 증상을 호소하며 내원하는 환자는 늘어나는 추세이다.²⁻⁴

각막신경계는 삼차 신경의 첫 번째 가지에서 발생한 눈

신경에서 분지한 긴 섬모체 및 짧은 섬모체 신경에서 기원한 감각신경이 분포하며, 이 신경이 통증과 지각에 모두 관여한다.⁵ 각막신경은 피부에 비해 300에서 600배 신경이 집중되어 있는 곳이며, 각막상피 상태 유지에 중요한 역할을 한다.⁶ 눈대상포진 및 신경영양각막염 등 국소 안구 질환과 당뇨와 같은 전신질환에서 각막지각 감소와 관련된 눈물 분비 감소, 상피 증식 억제 등이 일어난다.⁷⁻⁹

각막지각은 눈물 부족 건성안이나 비쇼그렌 건성안에서 감소한다고 알려져 있으나, 모든 종류의 건성안에서 감소하지는 않는다고 알려져 있다.^{10,11} 최근에는 건성안에서 각막지각뿐 아니라 통각에도 변화가 있다고 보고되었는데, Tagawa et al¹²에서 주관적 증상이 있는 눈물막파괴시간이 짧은 건성안 환자군(short tear break-up time [BUT], short BUT)에서 정상 대조군에 비하여 각막이 통각에 과민하였다고 보고하였으며, Kaido et al¹³은 short BUT 타입 건성안 환자군에서 깜박임 민감도와 통각 민감도가 정상 대조군보다 높다고 보고하였다.

하지만, 현재 국내 건성안 증상을 가진 환자들 중에서 각막 통각에 과민한 건성안 환자들의 임상적인 특징에 대해서는 알려진 바가 없는 상태이다. 이에 따라, 본 연구는 건성안 증상을 가진 환자 중 각막 통각에 과민한 환자와 과민하지 않은 환자로 나누어 안구건조증의 주관적인 증상과 더불어 눈 깜박임 패턴을 포함한 임상 지표에 차이가 있는지 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2020년 3월부터 2020년 6월까지 이대목동병원 안과에 건성안 증상으로 내원한 환자 중 20세 이상의 69명을 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 모든 환자들은 세극등검사, 눈물막파괴시간, 눈물분비 정도, Lipiview® (Ocular Surface Interferometer; TearScience, Morrisville, NC, USA) 눈물간섭계검사를 이용하여 마이봄샘촬영술과 눈물지질층두께, 눈 깜박임 패턴에 대한 정보를 얻었으며 Cochet-Bonnet 측각측정계(Luneau Ophthalmologie, Chartres, France)를 이용한 각막지각 및 통각검사를 시행하였다. 주관적인 불편감은 안구표면질환지수(Ocular Surface Disease Index, OSDI) 설문조사 및 visual analog scale (VAS) 점수의 결과를 수집하였다. 건성안증후군을 위한 안약 사용을 제외한 다른 안과적 질환으로 인한 안약을 사용한 경우나, 1개월 이내 콘택트렌즈를 사용한 과거력, 눈물점막개를 삽입한 과거력이 있는 환자를 제외하였다. 또한 이전에 각막굴절교정수술, 망막수술, 녹내장수술을 받은 사람과 12개월 내에 백내장수술을 받은 환자는 제외하였다. 각막지각에 영향을 주는 헤르페스각막

염 과거력 환자를 제외하였으며 눈물 생성에 영향을 줄 수 있는 쇼그렌증후군, 항암 치료 중인 환자의 환자도 제외하였다. 본 연구는 헬싱키선언을 준수하였으며, 이대목동병원 IRB의 심의를 득하였다(승인 번호: 2020-07-003-002).

세극등검사시 플루오레신(Fluorescein strip, Haag-Streit USA Inc., Mason, OH, USA)을 이용하여 안구표면 형광염색검사를 시행하였고 각막과 결막의 염색의 상태를 6단계로 나눈 Oxford grading scale을 사용하였다. 눈물막파괴시간은 플루오레신 종이를 결막낭에 접촉시킨 이후 환자의 눈을 깜박이게 하고, 세극등 코발트 블루 광원을 사용하여 염색된 눈물막의 결손이 처음으로 관찰될 때까지의 시간을 초 단위로 측정하였다.¹⁴ 눈물분비 정도는 점안마취제 없이 쉬르머검사지를 아래눈꺼풀 바깥 1/3 지점에 검사지를 결막낭 내에 5분간 거치한 후 눈물이 젖은 부위의 길이를 mm 단위로 측정하였다.¹⁵

눈꺼풀의 비정상 정도는 불규칙한 눈꺼풀테(irregular lid margin), 혈관 확장(vascular engorgement), 마이봄샘 개구부의 막힘(meibomian gland plugging), 점막피부경계부의 전방이동(anterior displacement of mucocutaneous junction)을 평가하여 위눈꺼풀과 아래눈꺼풀로 나누어 0부터 4까지 표기하였다.¹⁶ 마이봄 배출 정도는 위눈꺼풀 가운데 1/3, 5개의 마이봄샘 개구부를 대상으로 모든 마이봄샘 개구부에서 마이봄이 분비되는 경우는 0점, 3-4개는 1점, 1-2개는 2점, 분비되지 않는 경우는 3점으로 기록하였으며,¹⁷ 마이봄의 질에 대한 평가는 맑은 경우는 0점, 탁한 액체 양상은 1점, 탁하면서 입자양상은 2점, 치약과 같은 양상은 3점, 분비가 전혀 되지 않는 경우는 4점으로 기록하였다.¹⁸

Lipiview® 눈물간섭계는 눈물의 수성층과 지질층 사이 반사 정도를 통하여 눈물지질층두께를 정량적으로 측정하고 마이봄샘 영상 및 눈 깜박임을 촬영할 수 있는 기기로, 대상 환자들이 눈물내 지질층두께 및 눈 깜박임 패턴검사를 하는 20초 동안 자연스러운 눈 깜박임을 하도록 지시하였다. 눈물지질층의 평균 두께를 기록하되, 눈물지질층의 평균 두께가 100 nm 이상의 경우 100 nm+으로 표기되므로, 100 nm 이상의 경우는 100 nm로 기록하였다.¹⁹ 마이봄샘 영상을 이용한 마이봄샘폐쇄 정도는 정상일 경우 0점, 폐쇄된 면적(drop out)이 전체 마이봄샘 면적의 25% 미만이면 1점, 25-75%는 2점, 75% 초과시 3점으로 기록하였다.²⁰ 눈 깜박임 패턴은 안정형(flat), 상승형(up-hill), 하강형(down-hill), 혼합형(mixed)의 4가지 유형으로 구분하였으며(Fig. 1),²¹ 눈 깜박임은 위눈꺼풀이 아래눈꺼풀에 닿는 완전 눈 깜박임(complete blinking)과 그렇지 않은 부분 눈 깜박임(partial blinking)으로 구분할 수 있으며, 부분 눈 깜박임 횟수 및 눈 깜박임의 총 횟수는 Lipiview® 결과지에

자동으로 측정되어 표기되는 부분으로, 이를 기록하여 부분 눈 깜박임 횟수와 총 눈 깜박임 횟수, 부분 눈 깜박임의 비율을 구하였다(Fig. 2).

각막지각검사는 Cochet-Bonnet 촉각측정계를 이용하였다. 각막의 지각 정도는 환자가 똑바로 앉은 상태에서 정면을 보며 나일론 실이 각막에 닿았을 때 최소 4회 시행 중 절반 이상이 닿았다는 느낌을 받았을 때의 수치를 기록하였으며, 60 mm부터 시작하며 자극에 대한 감각이 없을 경우 나일론 실의 길이를 5 mm씩 줄여가면서 검사를 반복하여 기록하였다.²² 각막 통각은 지각을 측정할 때와 동일한 방법으로 검사를 시행하나, 나일론 실이 각막에 닿았을 때

환자가 주관적으로 최소 4회 시행 중 절반 이상이 통증을 느꼈을 때의 길이를 기록하였다. 통각 수치가 40 mm 이상인 경우 통각과민군으로 정하였고, 40 mm 미만인 경우는 비통각과민군(대조군)으로 정하였다.^{12,13}

주관적 증상은 OSDI와 VAS 점수를 이용하여 평가하였고, OSDI는 눈의 증상 3항목, 시력과 관련된 기능 6항목, 환경 유발 3항목에 대해 세부적으로 나누었다. 각 항목은 문제없을 경우 0점부터 항상 문제가 있다는 4점까지 5단계로 구분하였고, 각 항목을 더하여 계산 후 점수의 총합을 답변한 질문 수로 나누어 0점에서 100점까지로 평가하였다.²³ VAS 점수는 눈 증상에 대해 건조감, 이물감, 안구 통

Figure 1. An image of result sheet of Lipiview® (Ocular Surface Interferometer; TearScience, Morrisville, NC, USA). It provides lipid layer thickness (LLT), changes of LLT during blinking, and number of partial and total blinks (a red box) during the 20 seconds of spontaneous blinking. The front part of the slash in the red box means partial blinking and the rear part means total blinking. And the illustrations of an eye in the inferior part (red arrows) indicate when and how many partial blinking are happened during the blinking analysis.

Figure 2. Representative 4 types of blink pattern using tear interferometry. (A) Flat, (B) up-hill, (C) down-hill, (D) mixed.

증의 3항목을 0점부터 100점까지의 점수로 표기하였고, 이 세 가지 항목의 평균을 내어 총 점수도 평가하였다. 이 점수들은 점수가 클수록 증상이 심함을 나타낸다.²⁴

대상 건성안 환자들은 각막지각도의 결과를 이용하여 각막 통각과민군과 대조군으로 나누었으며, 정규성을 만족하지 않은 그룹 간의 검사 수치와 주관적인 설문 점수는 Mann-Whitney *U* test, 정규성은 만족한 일부 수치는 *t*-test를, 눈 깜박임 패턴 유형의 비율의 차이는 Pearson chi-square test를 이용해 분석하였다. 통계적인 분석은 SPSS (ver. 24.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 이용하였다. *p*값은 0.05 미만을 통계학적으로 유의하다고 정하였다.

결 과

본 연구에 참여한 환자는 69명, 69안으로 각막 통각과민군은 38명 38안으로 남성 6명, 여성 32명이고, 대조군은 31명으로 남성 10명, 여성 21명이었다. 환자의 우안을 대상으로 분석하였다. 통각과민군의 평균연령은 58.34 ± 13.19 세, 대조군은 52.58 ± 14.84 세였다. 건성안 증상이 있으면서 눈물분비는 정상(Schirmer test ≥ 10 mm)이며 눈물층이 안정한(BUT >5 초) 경우는 본 연구에 포함되어 있지 않았다.

각막 통각과민군과 대조군을 비교하였을 때, 여러가지 임상 지표 중 눈물막파괴시간, 각막지각, 각막 통각에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다(Table 1). 각막 통각 정도는 각막 통각과민군은 51.18 ± 7.66 mm, 대조군은 21.61 ± 9.25 mm로 통계적으로 유의한 차이가 있었으며($p<0.001$), 각막지각 정도 또한 각막 통각과민군은 평균 59.21 ± 1.85 mm,

대조군은 54.84 ± 10.12 mm로 유의한 차이가 있었다($p=0.048$). 눈물막파괴시간은 각막 통각과민군에서 3.47 ± 0.80 초로 대조군의 눈물막파괴시간인 4.10 ± 1.16 초와 비교하였을 때 유의하게 짧았다($p=0.036$). 이외에 눈물분비 정도, 안구표면 형광염색검사, 눈물지질층두께, 마이봄샘 막힘 정도, 눈꺼풀테 비정상 상태, 마이봄의 배출 정도 및 질은 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1). 또한 주관적 증상인 OSDI와 VAS의 총점에서 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았으며, OSDI 문항 중 세부 항목(눈의 증상, 시력과 관련된 기능, 환경 유발)과 VAS의 세부 항목(건조함, 이물감, 안구 통증)으로 각각 나누어 보았을 때도 유의한 차이는 없었다(모두 $p>0.05$) (Table 2).

눈 깜박임 분석 결과, 부분 눈 깜박임과 전체 눈 깜박임 횟수, 부분 눈 깜박임의 비율을 대조군과의 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3). 다만, 눈 깜박임 패턴을 4가지 유형으로 나누었을 때 각막 통각과민군과 대조군 사이에 비율의 유의한 차이를 보였다($p=0.023$) (Table 3). 각막 통각과민군에서 상승형 35.1%, 안정형 32.4%, 혼합형 21.6%, 하강형이 10.8%를 보였으며, 대조군에서는 하강형이 43.3%, 상승형 및 안정형이 23.3%, 혼합형이 10.0%로 나타났다(Table 3).

고 찰

통증은 생리 병리학적 메커니즘에 따라 통각수용성(nociceptive), 신경병증성(neuropathic), 심인성(psychotic)으로 구분된다. 통각수용성 통증이란 통각수용체에 신체에 해

Table 1. Differences in clinical examination results between hyperalgesia group and control group

Examination	Hyperalgesia (n = 38)	Control (n = 31)	<i>p</i> -value*
Schirmer test (mm)	8.87 ± 4.55	8.61 ± 5.93	0.548
BUT (seconds)	3.47 ± 0.80	4.10 ± 1.16	0.036
Ocular surface staining score (Oxford score grade)	0.65 ± 0.75	0.55 ± 0.85	0.407
Corneal tactile sensitivity (mm)	59.21 ± 1.85	54.84 ± 10.12	0.048
Corneal pain sensitivity (mm)	51.18 ± 7.66	21.61 ± 9.25	<0.001
Lipid layer thickness (nm)	90.03 ± 15.15	79.35 ± 22.98	0.051
Upper meibography (G)	1.08 ± 0.60	1.04 ± 0.84	0.751
Lower meibography (G)	0.95 ± 0.70	0.96 ± 0.92	0.836
Lid margin abnormality upper lid (G)	0.73 ± 0.72	1.00 ± 0.89	0.286
Lid margin abnormality lower lid (G)	1.03 ± 0.92	1.10 ± 1.00	0.874
MG expressibility upper lid (G)	0.66 ± 0.83	0.83 ± 0.94	0.527
MG expressibility lower lid (G)	0.63 ± 0.66	0.78 ± 0.95	0.772
Meibum quality upper lid (G)	1.51 ± 0.80	1.43 ± 0.99	0.558
Meibum quality lower lid (G)	1.79 ± 0.78	1.68 ± 0.89	0.338

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation.

BUT = tear break-up time; MG = Meibomian gland; G = grade.

*Mann Whitney *U* test.

를 끼칠 만한 물리적, 화학적, 온도 자극이 임계점 이상일 경우, 신경 종말에서 신경자극을 일어나 중추신경계나 뇌로 통각이 자극되는 통증을 의미한다. 신경병증성 통증은 뉴런의 손상과 연관되어 있는데, 유해한 자극 없이도 신경 손상으로 인해 중추신경계와 말초운동신경계 양쪽에 유발되는 만성 통증이다. 심인성 통증은 정신적, 감정적인 문제로 인한 통증으로 생각된다.^{25,26} 조직 손상을 입거나 신경계의 염증이나 손상이 있는 경우, 통증 자극에 민감성이 증가하여 만성 신경병증성 통증이 발생할 수 있으며, 다양한 염증 매개체의 증가로 인해 신경면역이 활성화되고 구심성 뉴런의 민감도가 증가하여 통각에 과민해진다고 알려져 있다.²⁷

Cochet-Bonnet 촉각측정계는 1960년대부터 각막의 지각을 평가하기 위해 사용되었다.²⁸ 각막지각의 감소는 눈물 분비량을 감소시키고 눈물의 오스몰 농도를 증가시켜 안구 표면과 눈물층 안정성에 영향을 미친다고 알려져 있다.²⁹ 건성안 환자에서의 각막지각의 변화에 대해서는 각막지각이 주로 감소한다고 보고되었으나,^{10,30,31} 각막지각이 증가하거나³² 유의한 변화가 없다는^{12,13} 연구 또한 존재하여 상반된 결과들을 보였다. Xu et al¹⁰은 59명의 쇼그렌증후군을 포함한 건성안 환자와 26명의 정상 대조군을 비교하여 건성안의 각막 감각은 평균 4.5 ± 1.2 cm, 정상 대조군은

평균 5.8 ± 0.4 mm로 건성안 환자에서 각막 감각이 저하되었다고 보고하였다. 이 연구에서 안구 표면 이상으로 생긴 자극으로 각막 감각 신경이 적응하면서 저하된다고 생각하였고, 통각도 지속된 각막 미란과 자극으로 인해 통각 임계점이 높아질 것이라고 생각하였다. 반면, Tuisku et al³²은 26명의 일차 쇼그렌증후군 환자와 10명의 대조군으로 Belmonte 비접촉 촉각측정계를 이용하여 각막지각 정도와 공초점현미경의 각막신경 형태를 비교하였을 때, 쇼그렌증후군 환자에서 임계점이 평균 54.5 ± 40.1 mL/min으로 대조군 평균 85.0 ± 24.6 mL/min보다 각막지각도가 높았으며 만성적인 안구 표면 염증으로 인하여 각막신경 밀도는 변함이 없지만 각막실질 신경이 두꺼워지며 각막이 민감하게 되었다고 보고하였다.

각막지각과 달리 건성안 환자에서의 각막의 통각에 대한 연구는 많지 않은 상황이다. Tagawa et al¹²은 눈물분비는 정상(Schirmer test >5 mm)이나 눈물층이 불안정한(BUT ≤ 5초) short BUT 타입 건성안 환자군의 경우 각막 통각이 26.3 ± 23.1 mm로 정상 대조군의 6.9 ± 16.4 mm에 비해 높을 뿐 아니라($p < 0.01$), 이 중 통각과민이 있는 22명(32.7%)에서는 modified Dry Eye-related Quality of Life Score의 수치 중 통증 수치가 각막 통각 검사 결과와 강하게 관련되

Table 2. Differences in subjective questionnaire scores between hyperalgesia group and control group

Questionnaire	Hyperalgesia	Control	p-value
OSDI (total score)	42.37 ± 20.30	39.69 ± 18.79	0.582*
Ocular symptom	39.12 ± 19.21	39.51 ± 21.38	0.848†
Vision related function	35.36 ± 26.73	28.64 ± 22.76	0.278*
Environmental triggers	48.78 ± 31.46	45.24 ± 30.01	0.562†
VAS (total score)	44.92 ± 20.79	44.68 ± 27.93	0.550†
Dryness	59.56 ± 27.26	56.77 ± 31.27	0.802†
Foreign body sense	36.74 ± 26.69	37.26 ± 33.86	0.947†
Ocular pain	38.47 ± 33.07	40.00 ± 22.98	0.936†

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation.

OSDI = Ocular Surface Disease Index; VAS = visual analogue scale.

*t-test; †Mann Whitney U test.

Table 3. Differences in blink pattern analyses between hyperalgesia and control group

	Hyperalgesia	Control	p-value
Partial blinking	2.58 ± 2.14	3.55 ± 3.26	0.265*
Total blinking	5.37 ± 2.91	5.84 ± 3.40	0.544†
Partial blinking ratio (%)	0.55 ± 0.39	0.62 ± 0.37	0.448†
Blinking pattern			0.023‡
Down-hill	4 (10.8)	13 (43.3)	
Up-hill	13 (35.1)	7 (23.3)	
Flat	12 (32.4)	7 (23.3)	
Mixed	8 (21.6)	3 (10.0)	

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation or number (%).

*Mann Whitney U test; †t-test; ‡Pearson chi-square test.

어 있으며($R=0.79$, $p<0.01$), BUT, 각막 표면 염색 정도, 각막지각 정도, 눈물분비 정도와는 관련이 없었다고 보고하였다. 저자들은 short BUT 건성안 환자에서 통각과민의 이유를 각막신경에서 유래된 신경병증성 통증으로 생각하였다.¹² Kaido et al¹³은 자체적인 일본 내에서 주로 사용되는 건성안 설문지와 Cochet-Bonnet 촉각측정계를 이용하여 각막지각(S-touch), 통각(S-pain), 깜박임 유발 감각(S-blink)을 분석하였을 때, 각막지각은 차이가 없으나 각막 통각과 눈 깜박임 유발 감각 모두에서 short BUT 건성안 환자군에서 정상 대조군에 비하여 높았음을 보고하여($p<0.05$), 이전의 두 연구들 모두 short BUT 건성안 환자군에서 정상인에 비하여 각막이 통각에 과민하다는 것을 보고하였다. 본 연구에서는 각막 통각 정도가 통각과민군이 51.18 ± 7.66 mm, 대조군이 21.61 ± 9.25 mm였는데, Tagawa et al¹²의 연구결과와 비교했을 때는 통각과민군과 대조군 모두에서 통각 정도가 높았다(기존의 연구 중 Kaido et al¹³의 연구에서는 통각 수치가 구체적으로 제시되지 않았다). 또한, Tagawa et al¹²의 연구에서는 안구 통증과 각막 통각이 강한 연관성을 보였다고 제시되었으나, 본 연구에서는 통각과민군과 대조군에서의 안구 통증과 관련된 VAS 수치에 차이가 없었다. 이는 Tagawa et al¹²의 연구에서는 눈물증발형 건성안의 일종인 short BUT 건성안 환자만을 포함하였으나 본 연구에서는 수성눈물분비부족형 건성안(Schirmer test <5 mm)의 환자들도 다수 포함되어 있으며, 대조군이 정상인이 아닌 건성안 환자들로 이루어졌기 때문으로 생각된다.

건성안 환자의 안구 통증이 발생하는 기전에 대해서는 Galor et al³³의 연구에서는 건성안으로 인해 지속적인 각막 신경 말단의 손상으로 비정상적인 신경가소성이 생기며, 정상적인 자극으로 감각 과민이 일어나 통증을 느낀다고 하였다. Vehof et al³⁴은 1,622명의 건성안 환자를 대상으로 OSDI와 온도를 이용한 Modular Sensory Analyzer (Somedic, Sösdala, Sweden)를 이용하였을 때, 건성안 환자에서의 증상은 높은 통증 지각과 낮은 통증 저항력을 가지며, 이는 눈물 부족의 중증도와, 세포 손상, 심인성 요인과 관련되어 있다고 보고하였다. 본 연구에서 통각과민이 발생하는 이유 또한 이러한 기전에 의한 것으로 설명될 수 있을 것이라고 생각된다.

본 연구에서는 각막 통각과민군에서 대조군에 비하여 눈물막파괴시간이 통계적으로 유의하게 낮았다. 이는 Tagawa et al¹² 및 Kaido et al¹³에서 보인 short BUT 건성안에서 통각과민을 보인 것과 비슷한 결과였다. 본 연구에서는 통각과민군과 대조군에서 short BUT 건성안이 각각 78.95%와 64.52%를 차지하여 통각과민군이 대조군에 비하여 short BUT 타입 건성안의 비율이 많기는 하였으나 schirmer test

<5 mm의 환자들도 포함되어 있기 때문에 short BUT 환자만을 대상으로 한 기존의 연구들과 직접적인 비교하기는 어려운 점이 있다고 생각된다.

Kang et al²¹의 연구에서 국내 플릭텐각결막염으로 진단된 13명 19안에 대해 Lipiview[®]를 이용하여 눈 깜박임 패턴을 안정된 형, 상승양상, 하강양상, 혼합형의 4가지 유형으로 구별하여 안정된 형이 7안(36.8%), 상승양상이 7안(36.8%), 하강양상이 4안(21.0%), 혼합형이 1안(5.2%)으로 보고하였는데 이에 대한 설명이 제시되지는 않았다. Su et al³⁵는 25명의 건성안과 25명의 정상인을 비교하여, 건성안 환자에서는 부분 깜박임의 비율이 높고 눈이 감겨있는 시간이 증가하며 눈 깜박이는 시간 간격이 짧아져 있다고 밝혔으며, 이는 불충분한 눈물과 지질 분비 때문으로 추측하였다. 본 연구에서는 부분 눈 깜박임 비율에는 두 군 간에 차이가 없었으며, 각막 통각과민군에서는 상승형이 35.1%, 안정형이 32.4%로 높게 나타났으며 대조군에서는 하강형이 43.3%로 가장 높았다. 부분 눈 깜박임 비율의 차이가 없는 것은 본 연구가 기존의 연구들과 달리 건성안 환자군 내에서 비교하였기 때문일 가능성이 있다.

본 연구의 제한점으로는 각막의 통각을 확인하기 위해 물리적인 방법으로만 시행하였다는 점이다. 각막 통각은 물리적인 자극 외에도 온도나 화학적인 자극으로도 활성화될 수 있으며 각각의 자극에 대해 활성화되는 감각 정도가 다르다.³⁶ 두 번째는 본 연구를 통해서는 눈 깜박임 패턴의 4가지 유형이 의미하는 바에 대한 가설을 제시하지는 못하였다는 점이다. 마지막으로 객관적인 건성안 징후 확인 전 주관적인 건성안 증상으로 대상자를 모집하여 일반적으로 건성안 환자에게 적용하는 데 제한이 있을 수 있으며, 통각은 매우 주관적인 현상이므로, 향후 정상인을 포함한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 결론적으로 건성안 증상을 호소하는 환자 중 각막 통각과민이 있는 환자의 경우 눈물막파괴시간이 대조군에 비해 짧으며, 눈 깜박임 패턴의 유형의 비율이 달랐다.

REFERENCES

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Ahn JM, Lee SH, Rim THT, 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.
- 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) Felipe CD, Gonzalez GG, Gallar J, Belmonte C. Quantification and immunocytochemical characteristics of trigeminal ganglion neurons projecting to the cornea: effect of corneal wounding. *Eur J Pain* 1999;3:31-9.
- 6) Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res* 2003;76:521-42.
- 7) Cavalcanti BM, Cruzat A, Sahin A, et al. In vivo confocal microscopy detects bilateral changes of corneal immune cells and nerves in unilateral herpes zoster ophthalmicus. *Ocul Surf* 2018;16:101-11.
- 8) Davis EA, Dohlman CH. Neurotrophic keratitis. *Int Ophthalmol Clin* 2001;41:1-11.
- 9) Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A. Neurotrophic keratitis. *Eye (Lond)* 2003;17:989-95.
- 10) Xu KP, Yagi Y, Tsubota K. Decrease in corneal sensitivity and change in tear function in dry eye. *Cornea* 1996;15:235-9.
- 11) Labbé A, Liang Q, Wang Z, et al. Corneal nerve structure and function in patients with non-Sjögren dry eye: clinical correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:5144-50.
- 12) Tagawa Y, Noda K, Ohguchi T, et al. Corneal hyperalgesia in patients with short tear film break-up time dry eye. *Ocul Surf* 2019;17:55-9.
- 13) Kaido M, Kawashima M, Ishida R, Tsubota K. Relationship of corneal pain sensitivity with dry eye symptoms in dry eye with short tear break-up time. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:914-9.
- 14) 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.
- 15) Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. *Prog Retin Eye Res* 1998;17:565-96.
- 16) Arita R, Itoh K, Maeda S, et al. Proposed diagnostic criteria for obstructive meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 2009;116:2058-63.e1.
- 17) Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 1998;17:38-56.
- 18) Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye (Lond)* 1991;5(Pt 4):395-411.
- 19) Sang X, Li Y, Yang L, et al. Lipid layer thickness and tear meniscus height measurements for the differential diagnosis of evaporative dry eye subtypes. *Int J Ophthalmol* 2018;11:1496-1502.
- 20) Xiao J, Adil MY, Chen X, et al. Functional and morphological evaluation of meibomian glands in the assessment of meibomian gland dysfunction subtype and severity. *Am J Ophthalmol* 2020;209:160-7.
- 21) Kang DH, Song SW, Kim BY, et al. Clinical aspects of phlyctenular keratoconjunctivitis using a tear film interferometer. *J Korean Ophthalmol Soc* 2020;61:1-8.
- 22) Lim CY, Kim SW, Seo KY. The comparison of corneal sensitivity after temporal and superior clear corneal incisions in cataract surgery. *J Korean Ophthalmol Soc* 2004;45:1645-51.
- 23) Miller KL, Walt JG, Mink DR, et al. Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2010;128:94-101.
- 24) Friedman NJ, Butron K, Robledo N, et al. A nonrandomized, open-label study to evaluate the effect of nasal stimulation on tear production in subjects with dry eye disease. *Clin Ophthalmol* 2016;10:795-804.
- 25) The International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain Suppl* 1986;3:S1-226.
- 26) Smith ESJ. Advances in understanding nociception and neuropathic pain. *J Neurol* 2018;265:231-8.
- 27) Moalem G, Tracey DJ. Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain. *Brain Res Rev* 2006;51:240-64.
- 28) Cochet P, Bonnet R. Corneal esthesiometry. Performance and practical importance. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1961;6:541-50.
- 29) Gilbard JP, Gray KL, Rossi SR. A proposed mechanism for increased tear-film osmolarity in contact lens wearers. *Am J Ophthalmol* 1986;102:505-7.
- 30) Bourcier T, Acosta MC, Borderie V, et al. Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2341-5.
- 31) Nepp J, Wirth M. Fluctuations of corneal sensitivity in dry eye syndromes-a longitudinal pilot study. *Cornea* 2015;34:1221-6.
- 32) Tuisku IS, Kontinen YT, Kontinen LM, Tervo TM. Alterations in corneal sensitivity and nerve morphology in patients with primary Sjögren's syndrome. *Exp Eye Res* 2008;86:879-85.
- 33) Galor A, Zlotcavitch L, Walter SD, et al. Dry eye symptom severity and persistence are associated with symptoms of neuropathic pain. *Br J Ophthalmol* 2015;99:665-8.
- 34) Vehof J, Kozareva D, Hysi PG, et al. Relationship between dry eye symptoms and pain sensitivity. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:1304-8.
- 35) Su Y, Liang Q, Su G, et al. Spontaneous eye blink patterns in dry eye: clinical correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59:5149-56.
- 36) Acosta MC, Tan ME, Belmonte C, Gallar J. Sensations evoked by selective mechanical, chemical, and thermal stimulation of the conjunctiva and cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2063-7.

= 국문초록 =

건성안 증상을 가지는 환자들에서 각막 통각과민 환자의 임상양상

목적: 건성안 증상을 가지는 환자 중 각막 통각에 과민한 환자 환자들의 임상양상을 분석해 보고자 하였다.

대상과 방법: 건성안 증상으로 내원한 20세 이상 성인 69명(69안)을 대상으로 하였다. Cochet-Bonnet 촉각측정계를 이용하여 통각 수치가 40 mm 이상인 군은 통각과민군, 40 mm 미만인 경우는 대조군으로 정하였다. 모든 환자는 세극등검사, 눈물막파괴시간, 눈물 분비 정도, 마이봄샘 촬영술과 눈물지질층두께, 눈 깜박임 패턴, 안구표면질환지수 설문조사를 시행하였다. 눈 깜박임 패턴은 안정형, 상승형, 하강형, 혼합형의 4가지 유형으로 나누었으며, 부분 눈 깜박임의 비율을 기록하였다.

결과: 통각과민군 38명과 대조군 31명을 비교하였을 때 각막 통각 정도는 통각과민군이 51.18 ± 7.66 mm, 대조군은 21.61 ± 9.25 mm이며, 지각 정도는 통각과민군(59.21 ± 1.85 mm)이 대조군(54.84 ± 10.12 mm)보다 높았다($p=0.048$). 눈물막파괴시간검사는 통각과민군(3.47 ± 0.80 초)에서 대조군(4.10 ± 1.16 초)에 비하여 유의하게 짧았다($p=0.036$). 눈 깜박임 패턴은 두 군 간에 유형의 비율에 유의한 차이를 보였으며($p=0.023$), 통각과민군에서는 상승형이 35.1% 안정형은 32.4%, 대조군에서는 하강형이 43.3%로 나타났다. 이외의 검사에서는 유의한 차이를 보이지 못하였다.

결론: 건성안 환자 중 각막 통각과민이 있는 환자의 경우 눈물막파괴시간이 대조군에 비해 짧으며, 눈 깜박임 패턴의 유형의 비율이 달랐다.

〈대한안과학회지 2021;62(1):22-28〉

김태훈 / Tae Hun Kim

이화여자대학교 의과대학 이대목동병원 안과학교실 시과학연구센터
The Institute of Ophthalmology and Optometry, Department of
Ophthalmology, Ewha Womans University Mokdong Hospital,
Ewha Womans University College of Medicine