건성안 환자에서 눈 깜박임에 따른 눈물막 지질층 그래프 패턴 분석

Investigation of Tear Lipid Layer Patterns According to Blinking Among Dry Eye Patients

이승민 · 한경은

Seung Min Lee, MD, Kyung Eun Han, MD, PhD

이화여자대학교 의과대학 부속 목동병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Ewha Womans University Mokdong Hospital, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To investigate tear lipid layer patterns according to blinking using an interferometer for dry eye patients.

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of 132 patients who underwent dry eye disease-related evaluation, including LipiView®, between August 2018 and January 2020. Data including past history, slit-lamp examination, tear film break-up time, Schirmer, Oxford score grading, lipid layer thickness (LLT), number of blinks, and tear lipid layer patterns according to blinking were collected. We subdivided dry eye as meibomian gland dysfunction (MGD), aqueous deficiency dry eye (ADDE), and combined ADDE/MGD (Combine); we also classified the tear lipid layer patterns as uphill, flat, downhill, and mix.

Results: The numbers of patients in each tear lipid film pattern were as follows; uphill 45, flat 16, downhill 53, and mix 18. The statistically significant clinical characteristics among the four patterns were Oxford score ($p = 0.001$), LLT ($p = 0.019$), number of blinks ($p = 0.001$), number of partial blinks ($p = 0.013$), and the partial/total blinks ratio ($p = 0.001$). The most common pattern for MGD was downhill 44.7%; for Combine, downhill 40.7% and uphill 35.8%; and for ADDE, uphill 38.5%.

Conclusions: The tear lipid layer graph patterns according to blinking using LipiView® were associated with the number of blinks, the partial/total blink ratio, and LLT.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(2):155-163

Keywords: Blinking, Dry eye, Meibomian gland dysfunction, Tear lipid layer, Tears

안구건조증 가장 환자들이 안과를 찾는 가장 흔한 질환으로 전 세계적으로 발생률은 대략 5%에서 50%로 보고되

었으며,¹ 우리나라 인구를 대상으로 시행한 연구에서 안구건조증 발생 평균 나이는 49.9세이며 전체 진단된 안구건조증은 8.0%, 안구건조증 증상을 호소하는 비율은 14.4%로 알려진 바 있다.² Tear Film and Ocular Surface Society Dry Eye Workshop II에 의하면 안구건조증은 눈물막 불안전성과 높은 오스몰농도, 안구 표면 염증 및 손상, 그리고 신경감각계 이상 등 다양한 원인이 복합적으로 영향을 주어 발생하는 안구 표면 질환을 뜻하는 것으로³ 크게 수성 눈물 생성 부족형 건성안(aqueous deficiency dry eye, ADDE)과 눈물막 증발 증가 건성안(evaporative dry eye, EDE), 그리고 그 두 가지 형태가 복합적으로 섞여 있는 상태로 구분할 수 있다.³

눈물막은 밖에서부터 지질층, 수성층, 뮤신층으로 구성되

■ Received: 2020. 9. 8. ■ Revised: 2020. 10. 13.

■ Accepted: 2021. 1. 29.

■ Address reprint requests to **Kyung Eun Han, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Ewha Womans University
Mokdong Hospital, #1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu,
Seoul 07985, Korea
Tel: 82-2-2650-5154, Fax: 82-2-2654-4334
E-mail: hkeoph@gmail.com

* 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.

© 2021 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.

어 있는데, 지질층은 구성 성분은 대부분이 마이봄샘에서 분비되며 수성층은 눈물샘에서 뮤신층은 결막의 술잔세포에서 분비된다.^{4,5} 이러한 분비 기관에서의 이상은 결국 눈물막 항상성을 파괴하여 안구건조증을 일으키게 되므로,⁶ ADDE의 경우 눈물샘 이상이, EDE의 경우 눈꺼풀 혹은 안구 표면 이상이 있는 경우가 발생의 주요 원인으로 파악되고 있다.^{3,7} EDE를 일으키는 눈꺼풀 이상에는 마이봄샘기능 부전과 같은 눈꺼풀질환 뿐만 아니라 눈 깜박임 이상도 포함된다.³ 눈 깜박임은 눈 표면에 눈물층을 고루 펼쳐줄 뿐만 아니라 눈물샘의 분비를 촉진시켜 눈물막 항상성 유지에 도움을 주는데,⁸ 위눈꺼풀과 아래눈꺼풀이 서로 닿는 완전 눈 깜박임(complete blinking)이 되지 않는 불완전 혹은 부분 눈 깜박임(incomplete or partial blinking)은 눈물막 불안정, 마이봄(meibum) 분비 저하, 지질층 두께 저하를 일으켜 안구건조증을 일으키는 것으로 알려져 있다.⁸⁻¹²

Lipiview[®] 눈물간섭계(TearScience Inc., Morrisville, NC, USA)는 눈물 지질층 두께를 정량화하여 측정하며 마이봄샘의 폐쇄 정도를 시각화해줄 뿐만 아니라 눈 깜박임 패턴(완전 및 불완전 눈 깜박임의 횟수 및 눈 깜박임에 따른 눈물막 지질층 패턴)을 확인할 수 있는 장치로 안구건조증 진단에 많이 도입되어 사용되고 있다.¹³⁻¹⁶ Lipiview[®]는 눈 깜박임에 따른 지질층의 패턴을 보여주는데 이러한 그래프가 가지는 임상적 특징에 대해서는 알려진 바가 없었다. 이에 본 연구에서는 안구건조증 환자에서 눈 깜박임에 따른 눈물막 지질층 그래프 패턴을 확인하고 패턴이 갖는 임상 지표에 차이가 있는지 비교해보고자 하였다.

대상과 방법

2018년 8월부터 2020년 1월까지 안구건조증으로 이화여자대학교 목동병원에 내원하여 안구건조증검사를 시행 받은 361명의 환자 의무 기록을 후향적으로 분석하였다. 나이, 성별, 안과적 과거력, 기저질환, 세극등검사, 눈물막파괴시간, 눈물분비 정도, Lipiview[®] 눈물간섭계검사 결과 및 안구표면질환지수(Ocular Surface Disease Index) 설문조사에 의한 주관적인 건성안 증상을 점수로 수치화하여 확인하였다.

건성안 치료를 위한 안약 사용이 아닌 다른 안과적 질환으로 안약을 사용한 경우, 1달 이내 콘택트렌즈를 사용하거나 눈물점 마개를 삽입한 경우, 이전에 각막굴절교정수술/망막수술/녹내장수술을 받았거나 1년 이내 백내장수술을 받은 경우, 항암 치료 중인 경우, 눈 표면이나 눈꺼풀에 영향을 줄 수 있는 기저 안질환이 있는 경우는 제외되었다. 본 연구는 본 연구는 이화여자대학교 목동병원 생명윤리위원회의 승인(승인 번호: IRB No. EUMC 2020-09-007)을 받아 진행하였고 헬싱키선언을 준수하였다.

모든 안구건조증 평가 자료는 우안의 검사 결과를 수집하였고, 눈꺼풀검사의 경우 위아래 검사 결과를 모두 수집하였다. 마이봄샘 기능 상태를 확인하기 위해 세극등검사로 확인한 눈꺼풀의 비정상 정도, 마이봄의 배출정도와 질을 평가하였고,^{7,17-19} 눈꺼풀의 비정상 정도는 불규칙한 눈꺼풀테(irregular lid margin), 혈관 확장(vascular engorgement), 마이봄샘 개구부의 막힘(meibomian gland plug-

Figure 1. Representatives of 4 different patterns of tear lipid layer graph according to blinking measured by Lipiview[®] (Ocular Surface Interferometer; TearScience Inc., Morrisville, NC, USA). Four patterns were classified as up-hill type, flat type, down-hill type, and mix type. Sec = seconds.

ging), 점막 피부 경계부의 전방 이동(anterior displacement of mucocutaneous junction)이 존재하는 경우를 1점씩으로 하여 위아래 눈꺼풀의 점수를 더해 0-8점까지 기록하였다. 마이봄 배출 정도는 눈꺼풀 가운데 5개의 마이봄샘 개구부를 눌러 모든 개구부에서 마이봄이 분비되면 0점, 3-4개는 1점, 1-2개는 2점, 분비되지 않으면 3점으로 하여 위아래 눈꺼풀의 합을 구하였고(0-6점), 마이봄 질에 대한 평가는 맑은 경우(0점), 탁한 액체 상태의 경우(1점), 탁하면서 입자가 동반되는 경우(2점), 치약과 같은 형태를 보이는 경우(3점), 전혀 분비되지 않는 경우(4점)로 나누어 위아래 눈꺼풀의 합을 구하였다(0-8점).^{18,19}

눈물막 파괴시간과 각결막 미란 상태는 플루오레신(Fluorescein strip, Haag-Streit USA Inc., Mason, OH, USA) 형광염색을 이용하였다. 눈물막파괴시간은 세극등의 코발트 블루 광원을 이용하여 플루오레신을 결막낭에 접촉시킨 후 눈을 수회 깜박이게 한 뒤, 눈을 완전히 감고 뜬 후 처음 눈물막 파괴가 보일 때까지의 시간을 초 단위로 측정하였고,²⁰ 안구 표면 염색 정도는 각막과 결막의 염색 상태를 Oxford grading scale을 이용하여 0부터 5점까지 기록하였다.^{20,21} 눈물 분비 정도(Schirmer test I)는 점안마취하지 않은 상태에서 쉬르머검사지를 아래 눈꺼풀 바깥 1/3 지점 결막낭에 삽입 후 5분 뒤 제거하여 젖은 위치를 mm로 표시하였다.^{22,23} 안구건조증을 진단하기 위한 검사는 덜 침습적인 검사부터 침습적인 검사 순으로 시행하였고,²⁰ 안구 표면 질환 지수 설문조사와 Lipiview® 눈물간섭계 촬영, 쉬르머검사 이후 15분 이상 시간을 둔 후 세극등검사로 눈꺼풀

상태와 각막 상태 확인 후 마이봄 배출 정도와 질 평가를 하였다. 검사실의 온도는 24.7-26.1°C, 습도는 51-54%로 유지되었다.

Lipiview® 눈물간섭계로 눈물 지질층 두께 및 총 눈 깜박임 횟수와 부분 눈 깜박임 횟수, 부분 눈 깜박임 비율(부분 눈 깜박임/총 눈 깜박임, %)을 구하였다. 마이봄샘 폐쇄 정도는 정상일 경우 0점, 폐쇄된 면적(dropout)이 전체 마이봄샘 면적의 25% 미만이면 1점, 25-75%는 2점, 75% 초과시 3점으로 기록하였으며 위아래 눈꺼풀 점수의 합(0-6점)을 구하였다.²⁴ 눈 깜박임에 따른 눈물 지질층 그래프 패턴은 안정형(flat), 상승형(up-hill), 하강형(down-hill), 혼합형(mix)의 4가지 유형으로 구분하였다(Fig. 1).²⁵

안구건조증은 MGD, combined ADDE/MGD (combine), ADDE 3가지 군으로 나누었다. 본 연구에서는 눈꺼풀 비정상 정도, 마이봄 배출 정도, 마이봄 질 평가를 이용하여 계산한 값을 기준으로^{18,19} 마이봄샘기능부전 정도를 크게 Grade 0에서 4로 나누었는데, Grade 0은 위 세 가지 점수 총합이 0-2점인 경우, Grade 1은 3-5점, Grade 2는 6-9점, Grade 3는 10-14점, Grade 4는 15점 이상으로 분류하였다. MGD군은 눈물 분비검사 결과가 10 mm 이상이면 마이봄샘기능부전 Grade 1-4인 경우로, ADDE군은 눈물 분비검사 결과가 10 mm 미만이면 마이봄샘기능부전 Grade 0인 경우, Combine군은 눈물 분비검사 결과가 10 mm 미만이면 마이봄샘기능부전 Grade 1-4인 경우로 정의하였다.

통계분석은 SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였고, 4가지 눈물 지질층 패턴의 임상

Table 1. Comparison of clinical characteristics among 4 different patterns of tear lipid layer graph according to blinking (n = 132)

	Up-hill (n = 45)	Flat (n = 16)	Down-hill (n = 53)	Mix (n = 18)	p-value
Sex (female)	40 (88.9)	10 (62.5)	37 (69.8)	15 (83.3)	0.053*
Age (years)	60.40 ± 13.35	55.44 ± 13.18	58.04 ± 9.13	57.17 ± 15.08	0.490†
OSDI (units)	47.10 ± 17.19	47.74 ± 13.77	40.45 ± 22.24	49.39 ± 18.37	0.251†
TFBUT (seconds)	3.64 ± 1.53	3.71 ± 1.14	3.82 ± 1.33	3.00 ± 0.84	0.092‡
Schirmer I (mm)	7.60 ± 5.64	8.33 ± 4.59	8.69 ± 6.76	8.06 ± 5.96	0.716‡
Oxford score (unit)	1.02 ± 0.94	0.75 ± 1.13	0.36 ± 0.65	0.94 ± 0.87	0.001‡
LLT (nm)	90.20 ± 16.33	72.50 ± 25.26	83.47 ± 20.40	87.11 ± 18.01	0.019‡
Number of blinks (n/20s)	7.24 ± 3.41	3.81 ± 2.88	6.04 ± 2.77	7.44 ± 3.11	0.001‡
Number of partial blinks (n/20s)	2.73 ± 3.27	2.13 ± 1.54	3.43 ± 2.50	3.89 ± 1.97	0.013‡
Ratio (partial/total blinks, %)	35.68 ± 33.89	72.24 ± 33.45	59.26 ± 35.52	56.33 ± 27.43	0.001‡
Lid abnormality score	2.07 ± 1.84	1.81 ± 1.52	2.09 ± 1.58	2.28 ± 2.14	0.961‡
Meibum expressibility	1.62 ± 1.66	1.44 ± 1.63	1.38 ± 1.40	1.33 ± 0.97	0.947‡
Meibum quality	3.18 ± 1.59	3.19 ± 1.72	3.42 ± 1.23	3.72 ± 1.67	0.364‡
Meibomian gland dropout	2.31 ± 1.26	2.63 ± 1.78	2.15 ± 1.10	2.44 ± 1.58	0.602†

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%). Five patients whose patterns of tear lipid layer graph could not be evaluated were excluded. The number of patients excluded in each group as follows: MGD = 3, Combine = 2.

OSDI = Ocular Surface Disease Index; TFBUT = tear film breakup time; LLT = lipid layer thickness.

*Fisher's exact test; †one-way analysis of variance; ‡Kruskal-Wallis test.

Figure 2. Bonferroni correction values among 4 different patterns of tear lipid layer graph according to blinking. p -values < 0.05 were indicated.

지표의 비교를 위해 명목 변수의 경우 Fisher's exact test와 chi-squared test를, 정규성을 만족하는 연속변수의 경우 one-way analysis of variance, 정규성을 만족하지 않는 연속변수의 경우 Kruskal-Wallis test를 이용하였고, 사후 검정에는 Bonferroni correction을 이용하였다. p 값은 0.05 미만을 통계학적으로 유의하다고 정하였다.

결 과

2018년 8월부터 2020년 1월까지 안구건조증 증상으로 내원하여 검사를 시행 받은 361명의 환자 중 Lipiview®를 시행한 환자는 220명이었으며, 이 중 83명이 제외 기준에 해당하여 총 137명의 환자가 포함되었다. MGD는 41명, Combine은 83명, ADDE는 13명이었다.

눈 깜박임에 따른 눈물막 지질층 그래프 패턴을 확인하여 지질층 두께가 너무 높아 그래프가 확인되지 않았던 5명의 기록을 제외한 132명을 분석하였다(Table 1). 눈 깜박임에 따른 눈물막 지질 그래프는 상승형이 45명, 안정형은 16명, 하강형은 53명, 혼합형은 18명이었다. 군별로 통계적으로 의미 있는 차이를 보인 항목은 안구 표면 염색 점수($p=0.001$), 지질층 두께($p=0.019$), 총 눈 깜박임 횟수($p=0.001$), 부분 눈 깜박임 횟수($p=0.013$), 부분 눈 깜박임의 비율($p=0.001$)이었다. Bonferroni 사후 검정 결과 안구 표면 염색 점수는 하강형이 상승형과 혼합형에 비해 점수가 낮았고(각각 $p<0.001$, $p=0.003$), 지질층 두께는 안정형과 하강형이 상승형보다 낮았으며(각각 $p=0.003$, $p=0.044$), 총 눈 깜박임 횟수는 안정형이 하강형과 혼합형보다 적었고(각각 $p=0.003$, $p=0.002$), 부분 눈 깜박임 횟수는 상승형과 안정형이 하강형과 혼합형보다 낮았으며(각각 $p=0.032$, $p=0.022$, $p=0.035$, $p=0.005$), 부분 눈 깜박임 비율은 상승형이 다른 패턴들보다 낮았다(각각 $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.028$) (Fig. 2).

안구건조증 세부 진단별 가장 흔한 눈물막 지질층 그래프 패턴은 MGD군에서는 하강형이 44.7%, 상승형이 28.9%

였고, Combine군에서는 하강형 40.7%, 상승형 35.8%, ADDE군에서는 상승형 38.5%, 하강형과 혼합형이 각각 23.1%로 혼했다(Table 2). 눈물막 지질층 그래프 패턴이 마이봄샘기능부전 정도 및 마이봄샘 폐쇄 정도에 주로 영향을 받는지 확인해 보기 위해 마이봄샘기능부전의 정도 및 위, 아래 눈꺼풀에서의 마이봄샘 폐쇄 정도에 따라 그래프 패턴의 분포를 확인하였다(Table 3, 4). 마이봄샘기능부전 정도에 따른 패턴은 MGD grade 0은 상승형, 그 외 모든 MGD grade에서는 하강형이 가장 높은 비율을 차지하였는데 MGD grade 0과 4에 포함된 환자수는 각각 13명, 3명으로 적었고, MGD grade 2와 3는 하강형과 상승형의 차이가 크지 않았다(Table 3). 추가적으로 마이봄샘의 폐쇄 정도에 따라 위, 아래눈꺼풀에서 grade 0부터 3까지 나누어 지질층 패턴을 분석하였을 때, 위눈꺼풀의 경우 grade 0은 상승형, grade 1은 하강형, grade 2는 하강형, grade 3는 상승형이 가장 높은 비율을 보였으며, 아래 눈꺼풀의 경우 grade 0은 하강형, grade 1은 하강형, grade 2는 상승형, grade 3는 안정형이 가장 높은 비율을 차지하였다(Table 4). 눈물막 지질층 그래프 패턴은 마이봄샘 폐쇄 정도에 의해서만 영향을 받지 않았다.

고 찰

본 연구에서는 안구건조증 환자들에서의 임상 지표를 Lipiview®에서 보이는 눈 깜박임에 따른 눈물막 지질층 패턴을 상승형, 안정형, 하강형, 혼합형의 4가지 패턴으로 나누어 분석하였다. MGD는 하강형 패턴, ADDE는 상승형 패턴이 가장 흔하였고, Combine은 하강형과 상승형의 순서로 가장 혼함을 확인하였다. 눈 깜박임에 따른 눈물막 지질층 그래프 패턴에 따른 임상양상은 안구 표면 염색 점수, 총 눈 깜박임 횟수와 부분 눈 깜박임 횟수, 부분 눈 깜박임의 비율 및 지질층 두께에서 차이가 있었으며, 다른 임상 지표에서는 차이를 보이지 않았다.

눈물간섭계는 눈 깜박임이 발생하는 동안 눈물 지질층의 분포 및 안정성, 지질층의 두께뿐만 아니라 눈물막의 질적 양상도 시각적으로 보여주는 장치이다.^{13-15,26-28} Lipiview® 눈물간섭계는 눈에 자극을 주지 않아 눈 깜박임 사이에 자발적으로 나타나는 눈물막의 상태를 측정할 수 있으며 단편적 기록이 아닌 일정 기간 동안의 양상을 기록하고,²⁹ 눈물막을 정량적 수치화하여 측정해 주는 장점이 있다.^{13,14} 본 연구에서는 Lipiview® 눈물간섭계에서 기존에 주로 연구되었던 완전 혹은 불완전 눈 깜박임 횟수나 지질층 두께뿐만 아니라 눈 깜박임 영상이 촬영되는 동안 보이는 눈물막 지질층 패턴에 따른 임상양상의 특징을 파악하고자 하였다.

Table 2. The pattern of tear lipid layer graph according to blinking among the 3 subtypes of dry eye syndrome (n = 132)

	Up-hill	Flat	Down-hill	Mix
MGD (n = 38)	11 (28.9)	5 (13.2)	17 (44.7)	5 (13.2)
Combine (n = 81)	29 (35.8)	9 (11.1)	33 (40.7)	10 (12.3)
ADDE (n = 13)	5 (38.5)	2 (15.4)	3 (23.1)	3 (23.1)

Values are presented as number (%). Five patients whose patterns of tear lipid layer graph could not be evaluated were excluded. The number of patients excluded in each group as follows: MGD = 3, Combine = 2.

MGD = Meibomian gland dysfunction; ADDE = aqueous deficiency dry eye.

전체 건성안 환자를 눈물막 지질층 패턴별로 나누어 임상 특징을 비교한 결과, 상승형의 경우 안구 표면 염색 점수가 높고 지질층 두께가 높은 ADDE에 부합하는 특징을 보였으며, 하강형의 경우 안구 표면 염색 점수가 낮고 지질층 두께가 낮은 EDE에 부합하는 특징을 보였다. 마이봄샘 기능부전이 동반된 경우 하강형이, 마이봄샘기능부전이 없는 경우 상승형이 가장 높은 빈도로 나타나긴 하였으나 분석에 포함된 환자 수가 적어, 추후 이러한 점을 보완하기 위해 마이봄샘기능부전 정도를 기준으로 충분한 수의 환자를 대상으로 비교해보는 연구가 필요할 것이라 생각된다.

Arita et al²⁶은 안구건조증 환자를 대상으로 동적 눈물간섭계(DR-1a tear interferometer; Kowa, Nagoya, Japan)와 비침습적 눈물막파괴시간을 이용하여 눈물간섭계의 패턴을 Pearl-like (monotonous gray), Jupiter-like (multicolored), Crystal-like (grayish amorphous) 형태의 3가지로 나누어 분석하였는데, Pearl-like appearance는 정상군에서, Jupiter-like appearance는 비쇼그렌 수성눈물생성부족형, Crystal-like appearance는 마이봄샘기능부전인 경우에 보인다고 하였다.²⁶ Arita et al²⁶의 연구에서의 Jupiter-like appearance는 지질층 두께가 높고, 눈물 분비검사 결과는 낮았는데, 이는 본 연구에서의 상승형 패턴과 매우 유사한 결과였고, Crystal-like appearance 패턴은 본 연구에서의 하강형 지질층 패턴과 비슷한 임상양상을 보였다. 하지만, 본 연구에서는 정상인이 포함되어 있지 않으며, Arita et al²⁶의 연구에서는 비쇼그렌성 ADDE를 눈물 분비검사가 5 mm 이내인 경우로 정의하여 본 연구에서의 ADDE의 정의와 달랐다. 결정적으로 한 환자에 대해 두 가지 검사를 동시에 시행하

지 않아 직접적인 비교는 어려울 것으로 생각되며, 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Lipiview[®] 기기에서의 지질층 패턴을 분석할 때는 안구 하부 지질층만을 측정한다는 한계점 때문에 여러 가지 고려해야 할 사항이 있다.¹⁴ 눈물층은 눈이 깜박일 때 눈물피에 존재하는 눈물을 각막의 상측 부위까지 끌어올려졌다가 내려오면서 안구 표면을 도포하는 양상을 보이게 되는데,⁵ 눈을 깜박인 직후 눈물층은 빠르게 위로 끌어올려진 후 안정화되면서 움직임이 서서히 느려진다.³⁰ Goto and Tseng³¹은 ADDE 환자의 눈 깜박임에 따른 눈물의 지질층 분포를 각막 중심부로부터 2 mm 상측, 각막 중심부, 각막 중심부로부터 2 mm 하측 및 4 mm 하측의 총 네 부분으로 나누어 비교하였는데, 지질층은 경사(gradient)에 의해 하부가 가장 두껍게 측정되며, 지질층이 각막에 고루 퍼지지 않아 상부와 하부의 지질층 두께에도 차이를 보인다고 하였다.

지질층의 패턴의 발생 원리에 대해서는 아직까지 보고된 바가 없다. 하지만, Lipiview[®]가 하부의 지질층을 주로 분석한다는 사실과 눈물층의 역학, 수성눈물의 양과의 관계를 생각해 보면 지질층의 두께에 따라 패턴이 다르게 해석될 수 있다. 지질층이 두꺼운 경우의 상승형은 수성 성분의 부족으로 인하여 강하게 각막중심부까지 끌려 올라가는 것일 가능성이 있으며, 하강형은 눈물 부족에 따른 보상성 지

Table 3. The pattern of tear lipid layer graph according to MGD grade (n = 132)

	Up-hill	Flat	Down-hill	Mix
MGD grade 0 (n = 13)	5 (38.5)	2 (15.4)	3 (23.1)	3 (23.1)
MGD grade 1 (n = 32)	10 (31.3)	5 (15.6)	16 (50.0)	1 (3.1)
MGD grade 2 (n = 58)	21 (36.2)	5 (8.6)	23 (39.7)	9 (15.5)
MGD grade 3 (n = 26)	8 (30.8)	4 (15.4)	9 (34.6)	5 (19.2)
MGD grade 4 (n = 3)	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0

Values are presented as number (%). Five patients whose patterns of tear lipid layer graph could not be evaluated were excluded. The number of patients excluded in each group as follows: MGD grade 0 = 0, MGD grade 1 = 1, MGD grade 2 = 0, MGD grade 3 = 2, MGD grade 4 = 2.
MGD = Meibomian gland dysfunction.

Table 4. The pattern of tear lipid layer graph according to Meibomian gland dropout (n = 132)

	Up-hill	Flat	Down-hill	Mix
Upper lid				
Dropout 0 (n = 12)	5 (41.7)	1 (8.3)	3 (25.0)	3 (25.0)
Dropout 1 (n = 77)	25 (32.5)	11 (14.3)	33 (42.9)	8 (10.4)
Dropout 2 (n = 37)	13 (35.1)	1 (2.7)	16 (43.2)	7 (18.9)
Dropout 3 (n = 5)	2 (40.0)	3 (60.0)	0	0
Lower lid				
Dropout 0 (n = 31)	9 (29.0)	4 (12.9)	13 (41.9)	5 (16.1)
Dropout 1 (n = 69)	25 (36.2)	7 (10.1)	32 (46.4)	5 (7.2)
Dropout 2 (n = 27)	11 (40.7)	2 (7.4)	7 (25.9)	7 (25.9)
Dropout 3 (n = 5)	0	3 (60.0)	1 (20.0)	1 (20.0)

Values are presented as number (%). Five patients whose patterns of tear lipid layer graph could not be evaluated were excluded. The number of patients excluded in each group as follows: Upper lid dropout 0 = 0, Upper lid dropout 1 = 1, Upper lid dropout 2 = 3, Upper lid dropout 3 = 1; Lower lid dropout 0 = 0, Lower lid dropout 1 = 3, Lower lid dropout 2 = 1, Lower lid dropout 3 = 1.

질 과분비(hypersecretion)³²로 인하여 각막 중심의 위쪽에서 아래로 빠르게 하강하는 경우로 생각해 볼 수 있다. 지질층이 얇은 경우의 상승형은 아래부터 위쪽으로 느리게 지질이 따라 올라가면서 발생하는 지질층의 분포 속도의 차이일 수가 있으며, 하강형인 경우 지질층이 질적 문제³³로 인해 서로의 결합력을 잃고 흐트러지는 패턴일 수도 있을 것이다. 하지만, 이를 조금 더 정확히 분석하기 위해서는 추후 각막 전체의 눈물층 지질층을 측정하는 동적 눈물 간섭계를 이용하여 동시에 측정하여 비교하는 연구가 필요할 것으로 생각된다.

눈 깜박임은 눈꺼풀이 눈꺼풀 틈새를 여닫는 행위로 위 눈꺼풀이 아래눈꺼풀에 닿는 완전 눈 깜박임은 안구 표면에 있는 부산물을 닦아 깨끗한 안구 표면을 유지하고 마이봄샘에서 지질 분비를 유발하여 눈물층을 안정화시켜 안구 표면 환경을 유지한다.^{8,34,35} 불완전 눈 깜박임이 있을 경우 이와 같은 기능이 저하되어 눈물층의 안정성이 감소하며^{9,35} 여러 기존 연구들에서 안구건조증과 연관이 있다고 보고되었다.^{10,12,16} 특히 Wang et al¹¹은 불완전 눈 깜박임이 안구건조증 발생률을 2배 높인다고 보고한 바 있다. 본 연구에서 상승형 패턴은 지질층 두께가 높고, 부분 눈 깜박임 비율이 낮았으며, 하강형은 반대로 지질층 두께가 낮았고, 부분 눈 깜박임의 비율은 높았는데, 이는 불완전 눈 깜박임이 많을수록 지질의 분비가 적어지는 기존의 연구 결과들과 일치하는 결과이다.^{9,34,35} 이를 종합해보면, Lipiview[®] 눈물간섭계에서 보인 눈 깜박임에 따른 눈물막 지질층 그래프 패턴의 차이는 ADDE, EDE의 특징에 따른 것일 수도 있지만, 불완전 눈 깜박임과 연관이 있다고도 해석할 수 있다.

이처럼 지질층 그래프 패턴은 수성눈물층의 총량,³² 지질층의 두께³⁶와 표면 장력 유지에 영향을 주는 눈물층 항상성,^{6,36} 완전/불완전 눈 깜박임 여부^{6,9,35}뿐 아니라, 눈 둘레근 수축 정도와 연관된 눈 깜박임의 세기,³⁷ 눈물층 내 지질의 구성 성분의 변화³³ 등 여러 인자에 의해 복합적으로 영향을 받을 수 있다는 것을 염두에 두어야 할 것으로 생각된다.

건성안을 효과적으로 치료하기 위해선 눈물막의 세 층의 항상성을 잘 유지하도록 해주어야 하며⁶ 그러기 위해서 건성안의 발생 원인이 ADDE와 EDE 스펙트럼 중 어느 쪽에 해당하는가를 확인하고 이에 따라 적합한 치료 방법을 선택하는 것이 중요하다.³ 특히, ADDE와 EDE가 혼재되어 있는 경우 치료법을 정하는 데 어려움이 있을 수 있는데, 본 연구 결과에 따르면 Combine군에서 하강형의 눈물막 패턴을 보인 경우 지질층이 얇은 EDE 양상에 가까우며 부분 눈 깜박임 비율이 높은 경향을 보였으므로, 온점질, 안검 위생, 온열 눈꺼풀 치료(Lipiflow[®]; TearScience Inc.,

Morrisville, NC, USA)나, intense pulse light therapy와 같은 눈꺼풀에 대한 치료 뿐 아니라,³⁸ 지질 성분 함유 안약³³ 혹은 diquafosol 함유 안약³⁹을 사용하여 지질층을 보충해주거나 의식적으로 눈을 완전히 감았다 뜨는 깜박임 교정 치료를¹¹ 추가적인 치료 옵션으로 고려할 수 있어 치료의 방향을 결정하는 데 도움이 될 수 있을 것이다.

이 연구의 제한점으로는 환자의 의무 기록을 후향적으로 분석하였기 때문에 안구건조증 평가를 한 환자들만을 대상으로 연구를 진행하였다는 점, ADDE군의 환자와 마이봄샘 기능이 정상인 환자 수가 적었다는 점, 단일 기관에서의 환자만을 분석하였다는 점이 있다. 하지만, 본 연구는 Lipiview[®] 눈물간섭계에서 보이는 눈 깜박임에 따른 눈물막 지질층 그래프 패턴에 따른 임상양상의 차이를 분석한 최초의 연구로서 이전 동적 눈물간섭계에서 본 눈물막 패턴 연구와 달리, 각막 미란이 다른 군에 비해 심했던 자가면역질환에 의한 안구건조증을 포함하여 눈 깜박임에 따른 눈물막 지질층 그래프 패턴을 평가하였으며, 눈물막 지질층 그래프 패턴이 눈 깜박임 및 눈물 지질층 두께와 연관이 있다는 점을 밝혔기에 그 의미가 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Stapleton F, Alves M, Bunya VY, et al. TFOS DEWS II epidemiology report. *Ocul Surf* 2017;15:334-65.
- 2) 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.
- 3) Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf* 2017;15:276-83.
- 4) Davidson HJ, Kuonen VJ. The tear film and ocular mucins. *Vet Ophthalmol* 2004;7:71-7.
- 5) Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, et al. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res* 2004;78:347-60.
- 6) Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, et al. New perspectives on dry eye definition and diagnosis: a consensus report by the Asia Dry Eye Society. *Ocul Surf* 2017;15:65-76.
- 7) Chhadv P, Goldhardt R, Galor A. Meibomian gland disease: the role of gland dysfunction in dry eye disease. *Ophthalmology* 2017;124:S20-6.
- 8) Cruz AAV, Garcia DM, Pinto CT, Cechetti SP. Spontaneous eye-blink activity. *Ocul Surf* 2011;9:29-41.
- 9) Hirota M, Uozato H, Kawamorita T, et al. Effect of incomplete blinking on tear film stability. *Optom Vis Sci* 2013;90:650-7.
- 10) 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.
- 11) Wang MTM, Tien L, Han A, et al. Impact of blinking on ocular surface and tear film parameters. *Ocul Surf* 2018;16:424-9.
- 12) Jie Y, Sella R, Feng J, et al. Evaluation of incomplete blinking as a measurement of dry eye disease. *Ocul Surf* 2019;17:440-6.
- 13) Eom Y, Lee JS, Kang SY, et al. Correlation between quantitative

- measurements of tear film lipid layer thickness and meibomian gland loss in patients with obstructive meibomian gland dysfunction and normal controls. *Am J Ophthalmol* 2013;155:1104-10.e2.
- 14) Finis D, Pischel N, Schrader S, Geerling G. Evaluation of lipid layer thickness measurement of the tear film as a diagnostic tool for Meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2013;32:1549-53.
 - 15) Markoulli M, Duong TB, Lin M, Papas E. Imaging the tear film: a comparison between the subjective Keeler Tearscope-Plus™ and the objective Oculus® Keratograph 5M and LipiView® Interferometer. *Curr Eye Res* 2018;43:155-62.
 - 16) Chou YB, Fan NW, Lin PY. Value of lipid layer thickness and blinking pattern in approaching patients with dry eye symptoms. *Can J Ophthalmol* 2019;54:735-40.
 - 17) Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1930-7.
 - 18) Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1922-9.
 - 19) Jung JW, Han SJ, Nam SM, et al. Meibomian gland dysfunction and tear cytokines after cataract surgery according to preoperative meibomian gland status. *Clin Exp Ophthalmol* 2016;44:555-62.
 - 20) Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading Of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640-50.
 - 21) 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.
 - 22) Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. *Prog Retin Eye Res* 1998;17:565-96.
 - 23) Stevens S. Schirmer's test. *Community Eye Health* 2011;24:45.
 - 24) Pult H, Nichols JJ. A review of meibography. *Optom Vis Sci* 2012;89:E760-9.
 - 25) 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.
 - 26) Arita R, Morishige N, Fujii T, et al. Tear interferometric patterns reflect clinical tear dynamics in dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:3928-34.
 - 27) Doane MG. An instrument for in vivo tear film interferometry. *Optom Vis Sci* 1989;66:383-8.
 - 28) Goto E, Tseng SC. Differentiation of lipid tear deficiency dry eye by kinetic analysis of tear interference images. *Arch Ophthalmol* 2003;121:173-80.
 - 29) Korb DR, Scaffidi RC, Greiner JV, et al. The effect of two novel lubricant eye drops on tear film lipid layer thickness in subjects with dry eye symptoms. *Optom Vis Sci* 2005;82:594-601.
 - 30) Owens H, Phillips J. Spreading of the tears after a blink: velocity and stabilization time in healthy eyes. *Cornea* 2001;20:484-7.
 - 31) Goto E, Tseng SCG. Kinetic analysis of tear interference images in aqueous tear deficiency dry eye before and after punctal occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1897-905.
 - 32) Arita R, Morishige N, Koh S, et al. Increased tear fluid production as a compensatory response to meibomian gland loss: a multicenter cross-sectional study. *Ophthalmology* 2015;122:925-33.
 - 33) Garrigue JS, Amrane M, Faure MO, et al. Relevance of lipid-based products in the management of dry eye disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2017;33:647-61.
 - 34) Korb DR, Baron DF, Herman JP, et al. Tear film lipid layer thickness as a function of blinking. *Cornea* 1994;13:354-9.
 - 35) McMonnies CW. Incomplete blinking: exposure keratopathy, lid wiper epitheliopathy, dry eye, refractive surgery, and dry contact lenses. *Cont Lens Anterior Eye* 2007;30:37-51.
 - 36) Yokoi N, Yamada H, Mizukusa Y, et al. Rheology of tear film lipid layer spread in normal and aqueous tear-deficient dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5319-24.
 - 37) Kim HM, Eom Y, Song JS. The relationship between morphology and function of the meibomian glands. *Eye Contact Lens* 2018;44:1-5.
 - 38) Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II management and therapy report. *Ocul Surf* 2017;15:575-628.
 - 39) Fukuoka S, Arita R. Increase in tear film lipid layer thickness after instillation of 3% diquafosol ophthalmic solution in healthy human eyes. *Ocul Surf* 2017;15:730-5.

= 국문초록 =

건성안 환자에서 눈 깜박임에 따른 눈물막 지질층 그래프 패턴 분석

목적: 건성안 환자의 눈 깜박임에 따른 눈물막 지질층 그래프 패턴의 임상 지표에 차이가 있는지 분석해 보고자 하였다.

대상과 방법: 2018년 8월부터 2020년 1월까지 Lipiview[®]를 시행받은 132명의 의무기록을 후향적으로 분석하여 과거력, 세극등검사, 눈물막파괴시간, 눈물분비 정도, 안구표면질환지수, 눈물 지질층 두께, 눈 깜박임 수, 지질층 그래프 패턴을 확인하였다. 건조증은 meibomian gland dysfunction (MGD), aqueous deficiency dry eye (ADDE), combined ADDE/MGD (Combine)으로 나누었으며, 그래프 패턴은 상승형, 안정형, 하강형, 혼합형으로 나누었다.

결과: 지질층 그래프는 상승형 45명, 안정형 16명, 하강형 53명, 혼합형 18명이었고, 패턴별 비교시 안구표면염색점수($p=0.001$), 지질층 두께($p=0.019$), 총 눈 깜박임 횟수($p=0.001$), 부분 눈 깜박임 횟수($p=0.013$), 부분 눈 깜박임의 비율($p=0.001$)에서 차이를 보였다. 건조증 세부군별 패턴은 MGD는 하강형 44.7%, Combine은 하강형 40.7%, 상승형 35.8%, ADDE는 상승형 38.5%로 혼했다.

결론: Lipiview[®]에서 보이는 눈 깜박임에 따른 지질층 패턴은 눈 깜박임 횟수, 불완전 눈 깜박임 비율 및 눈물 지질층의 두께와 연관이 있다.

〈대한안과학회지 2021;62(2):155-163〉

이승민 / Seung Min Lee

이화여자대학교 의과대학 부속 목동병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Ewha Womans University Mokdong Hospital,
Ewha Womans University College of Medicine