



백내장수술 후 눈물 내 기질 금속단백분해효소 9 및 안구 표면 불편감의 단기 변화

Short-term Changes in the Tear Matrix Metalloproteinase 9 Level and Ocular Surface Discomfort after Cataract Surgery

이승현 · 전연숙 · 문남주 · 김경우

Seung Hyeun Lee, MD, Yeoun Sook Chun, MD, PhD, Nam Ju Moon, MD, PhD, Kyoung Woo Kim, MD, PhD

중앙대학교 의과대학 중앙대학교병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Chung-Ang University Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: We explored changes in the various clinical parameters of dry eye disease (DED), including the tear matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) level, soon after cataract surgery. We sought correlations between such changes and ocular surface discomfort.

Methods: In 106 patients (106 eyes) who underwent cataract surgery, we evaluated meibomian gland dysfunction, tear secretion, corneal sensitivity, tear break-up time, corneal erosion status, the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) ocular staining score, tear osmolarity, the tear MMP-9 level, and the ocular surface disease index (OSDI) before, and 1 week and 1 month after surgery. All eyes were instilled with topical moxifloxacin, a steroid, and a non-steroidal anti-inflammatory drug daily for 1 month postoperatively. The 1-month delta OSDI scores correlated with the 1-month delta DED parameters. We compared the latter parameters between patients in whom the MMP-9 level decreased (MMP-9-decreased group) at 1 month with those in whom it did not (MMP-9-not decreased group).

Results: Overall, 89.5% of total patients exhibited preoperative DED. The tear MMP-9 level fell at 1 month postoperatively, tear secretion (evaluated using the Schirmer I test) decreased at 1 week, and the OSDI scores fell at both 1 week and 1 month. We found no significant correlation between the 1-month delta OSDI scores and the 1-month delta DED parameters. The 1-month OSDI score fell to a significantly greater extent in the MMP-9-decreased group.

Conclusions: Routine, local anti-inflammatory treatment after cataract surgery may briefly reduce the tear MMP-9 level and ocular surface discomfort.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(4):463-471

Keywords: Anti-inflammation, Cataract surgery, Dry eye disease, Matrix metalloproteinase 9, Ocular surface disease index

- Received: 2020. 9. 14. ■ Revised: 2020. 11. 14.
- Accepted: 2021. 3. 30.
- Address reprint requests to **Kyoung Woo Kim, MD, PhD**
 Department of Ophthalmology, Chung-Ang University Hospital,
 #102 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 06973, Korea
 Tel: 82-2-6299-1689, Fax: 82-504-178-6026
 E-mail: kkanssa@cau.ac.kr

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

백내장수술 후 환자들이 호소하는 불편감은 다양하며 이에 대한 많은 연구가 이루어졌다. 그 중 대표적인 것이 건성안으로서 백내장수술 후 환자들이 호소하는 불편감 중 많은 부분이 수술로 인해 발생하거나 악화된 건성안 때문인 것으로 알려져 있다.^{1,2} 2017년 발표된 Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS) Dry Eye Workshop II (DEWS II) 보고에 따르면 건성안은 안구 표면의 항상성의 소실, 눈물층의 불안정, 눈물 내 고삼투압 및 신경감각의 이상의 다인

성 질환으로서, 특히 눈물의 고삼투압 상태와 이로 인한 염증성 사이토카인 분비의 자극 및 안구 표면의 염증 증가에 이르는 악순환 고리가 병태생리의 핵심 축을 차지하기 때문에 건성안이 안구 표면의 대표적인 염증질환으로 점차 이해되고 있다.^{3,4}

백내장수술 후의 건성안 유병률은 약 7-80%로 보고되었으며^{5,6} 백내장수술 후 건성안 발생에 영향을 미치는 요인은 다양하게 알려져 있다.⁷ 수술 중 요인으로 소독제로 사용되는 포비돈 용액(povidone iodine)에 의한 손상,⁸ 수술 중 사용되는 개검기로 인한 눈꺼풀 마이봄샘의 기계적 자극 및 염증 유발,⁹ 현미경으로부터의 강한 빛의 장시간 노출로 인한 광손상,¹⁰ 수술 때 사용되는 국소 마취제나¹¹ 술 후 사용되는 안약 속에 존재하는 염화 벤잘코늄(benzalkonium chloride)의 작용¹² 등이 건성안을 야기 혹은 악화시킬 수 있다고 알려져 있다. 또한 백내장수술 중의 전층 각막절개가 각막 신경을 손상시켜 각막의 지각이 저하되고, 이로 인해 눈물샘의 피드백 기능이 파괴되고 눈물 내 삼투압 농도가 증가하게 되어 눈물막의 불안정성을 일으킬 수 있다.^{13,14} 또한, 신경 손상은 그 자체로도 substance P 등의 염증 매개 신경 펩타이드를 분비하여 신경원성 염증(neurogenic inflammation)을 유발할 수 있다.¹⁵ 이러한 백내장수술 후 발생하는 건성안의 기전에 관한 다양한 가설들은 대부분 기저에 직간접적인 염증 반응을 공유한다. 이처럼 다수의 연구에서 백내장수술 후 건성안의 발생 및 관련 증상이 증가한다는 사실이 밝혀졌지만, 반면 일부 연구에서는 기존 건성안 환자에서 백내장수술 후 건성안 증상이 오히려 완화된다고 보고된 바도 있었다.¹⁶

기질 금속단백분해효소 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9)는 창상 치유와 염증에 있어 주요한 역할을 한다고 알려진 단백질 분해 효소로서, 건성안에서 인터루킨 1 베타(interleukin 1 beta, IL-1 β), 종양괴사인자 알파(tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 및 유사분열 활성화 단백질 인산화효소(mitogen-activated protein kinase) 등의 염증 환경에서 동반 활성화되어 각막상피의 장벽을 무너뜨린다고 알려져 있다.¹⁷⁻²⁰ 최근에는 안구 표면 내 염증 존재의 생체 지표(biomarker)로서 눈물 내 MMP-9의 발현을 현장에서 측정하는 방법이 널리 이용되고 있는데 눈물 내 MMP-9의 농도는 안구 표면의 염증 정도와 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다.²¹

백내장수술 후 염증 완화를 위해 단기간 내 코르티코스테로이드, 비스테로이드 항염증제(nonsteroidal anti-inflammatory drug), 사이클로스포린 등의 국소 항염증제를 사용하는 것이 일반적이다. 이에 본 연구를 통해 백내장수술 후 통상적인 치료 조건에서 눈물 내 염증의 생체 지표인

MMP-9를 비롯한 건성안 임상 지표들의 단기간 변화 양상을 확인하고 MMP-9 발현 변화와 환자가 느끼는 안구 표면 불편감 변화 간의 연관성을 분석해보고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 백내장수술 환자들 중 건성안 관련 평가들이 시행된 바 있었던 환자들의 의무기록에 근거한 후향적 코호트 연구로서, 본원의 연구윤리심의위원회(Institutional Review Board [IRB])의 승인하(IRB 승인 번호: 2006-026-19320) 헬싱키선언에 입각하여 수행되었다.

대상 환자

2019년 9월부터 2020년 8월까지 본원 안과에서 백내장수술을 시행 받은 106명 106안을 대상으로 하였다. 단안 또는 양안의 백내장수술을 받은 환자를 포함하였고 양안의 백내장수술을 받는 경우에는 1주 이내 간격으로 양안을 수술한 환자에서 먼저 수술받은 안만 포함하였다. 백내장수술 전 이미 건성안으로 진단받았던 환자들 중 수술 전 3개월 이내에 인공눈물 및 윤활 겔을 제외한 국소 스테로이드, 국소 사이클로스포린 점안제 등의 항염증성 안약을 점안하고 있던 환자는 대상으로 포함하지 않았으며, 수술 전 1주 이내 시행한 건성안 임상 지표들의 측정을 통해서 건성안으로 최초 진단받은 모든 대상자들은 백내장수술 전 별도의 건성안의 치료를 시행하지 않고 수술을 시행 받았다. 수술 전 건성안 여부 및 중증도 판단은 과거 알려진 OSDI 점수에 따른 차등 기준을 이용하여 0-12점은 정상, 13-22점은 경도 건성안, 23-32점은 중등도 건성안, 33-100점은 중증 건성안으로 구분하였다.²² 콘택트렌즈를 착용한 환자, 여타 안과적 수술을 받은 경우, 백내장수술 중 합병증이 발생하였거나 유리체절제술을 동반 시행한 환자는 대상에서 제외하였다.

백내장수술

수술은 동일한 술자에 의해 진행되었다. 상이측부 테논낭 밑 마취 하 각공막 윤부에 2.75 mm 폭의 이측부 투명각막절개 후 수정체초음파유화(Centurion[®] Vision System; Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, TX, USA) 및 후방인공수정체삽입술을 시행하였고 절개창은 무봉합하였다. 환자는 술 후 처치는 모든 환자에서 동일하게 점안 항생제(moxifloxacin, Vigamox[®]; Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, TX, USA) 하루 3회, 무보존제 점안 스테로이드제(1% prednisolone acetate, Predbell[®], Chong Kun Dang Holdings Corp., Seoul, Korea) 하루 4회, 무보존제 점안 비

스테로이드 항염증제(bromfenac sodium hydrate, Bronuck[®]; Taejoon Pharm., Seoul, Korea) 하루 2회 용법으로 1개월간 매일 점안하였다. 본 3가지 안약제를 제외한 안약은 술 후 1개월간 사용하지 않았다.

눈물 내 MMP-9 발현 분석 및 건성안 임상 지표 측정 술 전 1주 이내, 술 후 1주째 및 술 후 1개월째에 양안의 마이봄샘의 압출능(expressibility), 마이봄샘 분비물의 혼탁도(turbidity), 눈물 분비량, 각막지각 역치, 눈물막파괴시간, 각막미란 정도, 안구표면염색지수(ocular staining score, OSS) 및 안구표면질환지수(ocular surface disease index, OSDI) 설문 점수를 측정하였다. 눈물 내 MMP-9 발현 등급과 눈물 내 삼투압은 술 전과 술 후 1달째에 양안에서 측정하였다. 총 10가지의 본 평가 항목들은 동일한 연구자가 측정하였다.

마이봄샘의 압출능은 위눈꺼풀판을 가볍게 눌렀을 때 압출 가능한 마이봄샘의 개수를 기준으로 중앙 5개의 마이봄샘 중 5개는 0등급, 3-4개는 1등급, 1-2개는 2등급, 0개는 3등급으로 구분하였다.²³ 마이봄샘 분비물의 혼탁도는 아래 눈꺼풀판을 눌렀을 때 분비되는 마이봄의 상태를 기준으로 투명할 경우 0등급, 단순 혼탁하면(cloudy) 1등급, 노폐물 가루를 동반한 혼탁 시(cloudy with debris) 2등급, 두껍고 치약 같이 배출되면 3등급으로 구분하였다.²⁴ 눈물량 측정은 점안마취 없이 쉬르머 표준 검사지(Eagle Vision, Memphis, TN, USA)를 아래 결막낭의 가쪽 1/3에 위치시키고 5분 후 검사지가 눈물에 의해 젖은 길이(mm)를 측정하였다. 각막 지각검사는 Cochet-Bonnet 각막지각계(Luneau ophthalmology, Chartres Cedex, France)를 이용하여 각막 중심부에서 측정하였으며 나일론사를 각막면에 수직으로 최소한의 구부러짐이 생길 때까지 압박해 최초로 양성 반응을 나타낼 때의 나일론사의 길이를 각막지각 역치값(cm)으로 표시하였다. 눈물막파괴시간(tear break-up time)은 플루오레세인 종이(Haag-Streit international, Koniz, Switzerland)에 생리 식염수를 묻인 후 아래 결막낭에 접촉시킨 다음 눈을 깜빡

여 각막에 염색약을 코팅한 이후, 세극등현미경의 코발트 블루광원 하에서 눈을 감았다 뜬 후 코팅된 염색약의 첫 결손이 나타나기 까지의 시간(초)을 측정하였다. 각막미란의 정도는 플루오레세인에 염색된 각막형광염색 점수로 판단하였으며, 미국국립안연구소(The National Eye Institute/Industry Scale) 기준으로 각막을 5등분하여 각각 0-3점으로 점수를 부여하고 총 15점으로 각막미란의 중증도를 평가하였다.²⁵ 안구표면염색지수는 Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) OSS를 기준으로 각막과 결막의 점수를 합한 점수로 표기하였다.²⁶ 안구표면질환지수 설문지는 12개의 질문으로 구성되며 각 질문마다 환자가 느끼는 증상의 정도에 따라 0-4점을 부여하였다. 전체 점수는 100점 만점으로 합산되며, 응답한 질문의 합계 점수에 25를 곱한 후 응답한 질문의 개수로 나눈 값을 최종 측정값으로 산정하였다.²²

눈물 내 MMP-9 측정은 현장 측정 기구인 InflammaDry[®] (Quidel, San Diego, CA, USA)을 사용하였다. 하측 눈꺼풀 결막의 여러 위치에 검체 수집기(sample collector)의 끝을 수차례 접촉하여 눈물을 흡수시킨 후 검사 카세트(test cassette)에 조립 후 완충액(buffer)에 검체 수집기의 끝을 20초 동안 담근 다음, 10분 후 검사창에 나타나는 빨간색 선의 진한 정도에 따라 음성(0등급), trace (1등급), 약양성(2등급), 양성(3등급), 강양성(4등급)의 5단계의 등급²⁷으로 판정하였다. 5단계 등급 판정은 숙련된 검사자가 시행하였고 표준 판독 사진(Fig. 1)을 이용하여 판독 오류 가능성을 최소화하고자 하였다.

눈물 내 삼투압은 I-PEN[™] (I-MED Pharma Inc., Montreal, Canada)을 이용하여 측정하였다. 최소 30분 이상 안약을 점안하지 않은 상태에서 시행하였으며, 기기에 일회용 센서를 삽입한 후 아래눈꺼풀을 잡아당겨 노출된 하측 결막낭에 센서의 끝부분이 지면과 면과 30-40°의 각도를 이루도록 위치하여 센서의 끝부분이 결막을 가볍게 누르는 정도로 접촉하여 삼투압을 측정하였다. 측정된 삼투압은 기계 화면에 mOsm/L 단위로 표시되었다.

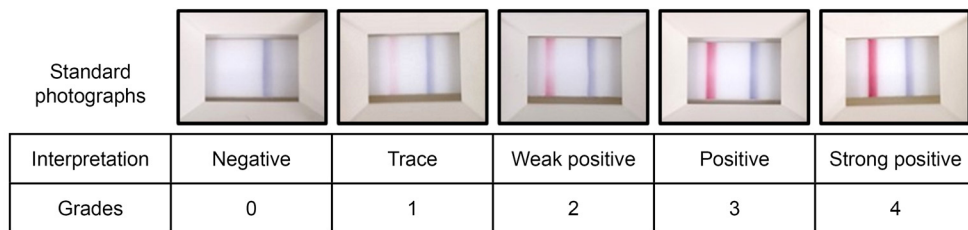


Figure 1. Standard photographs for 5-scale grades for tear matrix metalloproteinase (MMP)-9 expression ranged from 0 to 4 along to the color density of the red line in the readout window of the point-of-care MMP-9 immunoassay.

통계 분석

통계적 처리는 GraphPad Prism ver. 8.4.3 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA)과 SPSS ver. 19 (IBM, Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 시간에 따른 눈물 내 MMP-9 발현 및 건성안 임상 지표 결과들의 추세적 변화를 분석하기 위해 일원배치 반복측정분산분석(one-way repeated measures analysis of variance)을 시행하였으며, 시점 간 차이 분석은 Bonferroni 사후 분석을 통해서 추가 분석하였다. 눈물 내 MMP-9 발현 등급과 눈물 내 삼투압의 술 전과 수술 후 1달째 간 짝지은 변화는 paired *t*-test를 이용하였다. MMP-9 발현 등급 호전 군과 비호전군 간 지표 차이는 정규성 분포를 만족할 때에는 Student's *t*-test를 만족하지

않을 시에는 Mann-Whitney *U* test를 이용하였다. 두 가지 변수 간 상관관계 분석은 정규성 분포를 만족할 때에는 Pearson correlation test를, 정규성 분포를 만족하지 않을 시에는 Spearman's rank correlation test를 이용하였다. 유의 확률 (*p*-value)이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였으며, 반복측정분산분석 후 시점 간 사후 분석에 한해서는 0.017 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다. 결과값들은 평균 ± 표준편차의 형식으로 표시하였다.

결 과

총 106명 106안이 연구에 포함되었고 대상 환자 전체의 평균 연령은 70.83 ± 9.99세였다. 대상 환자 중 남자 53명과 여자 53명이었다(Table 1).

백내장수술 전후 눈물 내 MMP-9과 건성안 임상 지표들의 단기 변화 분석

백내장수술 전 평균 눈물 내 삼투압은 317.40 ± 22.74 mOsm/L, OSDI 점수는 42.26 ± 23.80점, 눈물막파괴시간은

Table 1. Demographics of patients enrolled in this study

Variable	Value
Total number of patients/eyes	106/106
Age (years)	70.83 ± 9.99 (41-90)
Sex (female, %)	50.0
OD vs. OS (OS, %)	40.6

Values are presented as mean ± standard deviation (range) unless otherwise indicated.

Table 2. Analysis of the serial change of various parameters for dry eye disease within 1 month after the routine cataract surgery

	Value			RM-ANOVA	<i>p</i> -value		
	Baseline	Postsurgical 1 week	Postsurgical 1 month		<i>post-hoc</i>		
					Baseline vs. 1 week	1 week vs. 1 month	Baseline vs. 1 month
MG expressibility (Gr)	1.66 ± 0.59 (1-3)	1.31 ± 0.58 (0-3)	1.35 ± 0.55 (0-3)	0.088	-	-	-
Meibum quality (Gr)	1.57 ± 0.78 (0-3)	1.59 ± 0.85 (0-3)	1.32 ± 0.84 (0-3)	0.236	-	-	-
Tear secretion (mm)	11.61 ± 8.11 (3-35)	8.04 ± 4.52 (3-23)	10.01 ± 7.79 (3-35)	0.006*	0.016*	0.862	0.054
Corneal sensitivity (cm)	5.82 ± 0.44 (3.5-6.0)	5.67 ± 0.71 (2.5-6.0)	5.77 ± 0.61 (3.0-6.0)	0.200	-	-	-
Tear BUT (seconds)	6.87 ± 2.38 (2-12)	6.82 ± 2.61 (3-13)	6.97 ± 2.52 (3-15)	0.775	-	-	-
Corneal erosion score	1.30 ± 1.90 (0-10)	0.71 ± 1.46 (0-6)	0.75 ± 1.29 (0-6)	0.194	-	-	-
OSS	0.60 ± 0.93 (0-4)	0.55 ± 1.38 (0-8)	0.47 ± 1.17 (0-7)	0.843	-	-	-
OSDI score	42.26 ± 23.80 (0-100)	14.17 ± 13.24 (0-43.75)	17.91 ± 21.48 (0-90)	<0.001*	<0.001*	1.000	0.007*
Tear osm. (mOsm/L)	317.40 ± 22.74 (280-363)	-	321.40 ± 18.05 (281-354)	-	-	-	0.613
Tear MMP-9 (Gr)	1.88 ± 0.99 (0-4)	-	1.23 ± 0.93 (0-4)	-	-	-	0.001*

Values are presented as mean ± standard deviation (range). Ranges of each value are shown in brackets.

RM-ANOVA = repeated measures analysis of variances; MG = meibomian gland; BUT = break-up time; OSS = ocular staining score; OSDI = ocular surface disease index; Osm. = osmolarity; MMP-9 = matrix metalloproteinase 9; Gr = grade.

* *p* value with statistical significance.

6.87 ± 2.38초였다(Table 2). OSDI 점수에 근거 전체 대상자 중 10.5%는 비건성안, 13.2%는 경도 건성안, 10.5%는 중등도 건성안, 65.8%는 중증 건성안이었다.

눈물 내 MMP-9 발현 등급은 술 전 평균 1.88 ± 0.99에서 술 후 1개월째 1.23 ± 0.93으로 유의하게 감소하였다($p=0.001$). 눈물 분비량은 술 후 1주째 유의하게 감소하였고($p=0.016$), OSDI 설문 점수는 술 후 1주($p<0.001$) 및 1개월째($p=0.007$) 모두 술 전 대비 유의하게 감소하였다(Table 2). 이외 건성안 임상 지표들은 수술 전후 1달간 유의한 변화가 없었다.

백내장수술 전후 OSDI 점수와 눈물 내 MMP-9 발현 변화 간 상관관계

백내장수술 후 안구 표면의 주관적 불편감의 감소에 미

치는 영향력 인자를 분석하기 위해 백내장수술 전 및 술 후 1개월째 OSDI의 변화값과 눈물 내 MMP-9 발현을 포함한 9가지의 건성안 임상 지표의 1개월째 변화값들 간 상관분석을 시행하였으며 모든 지표들에서 OSDI 변화값과 유의한 상관 관계를 보이지 않았다(Table 3).

백내장수술 후 눈물 내 MMP-9 발현 변화에 따른 건성안 임상 지표 변화들의 차이 분석

백내장수술 후 1개월째 술 전 대비 MMP-9 발현 등급이 감소한 군(MMP-9 감소군)과 MMP-9 발현 등급이 술 전 대비 증가하거나 변화하지 않은 군(MMP-9 비감소군)으로 구분하여, 1개월째 건성안 임상 지표들의 술 전 대비 변화값들의 군 간 차이를 분석하였다. MMP-9 감소군은 전체의

Table 3. Correlations of the change of OSDI scores with the change of the values of parameters for dry eye disease before and 1 month after the routine cataract surgery

Correlation test	Variable	r coefficient	p-value*
Delta OSDI score vs.	Delta MG expressibility (Gr) [†]	0.016	0.932
	Delta Meibum quality (Gr) [†]	0.041	0.833
	Delta tear secretion (mm) [‡]	0.039	0.836
	Delta corneal sensitivity (mm) [‡]	0.122	0.536
	Delta tear BUT (seconds) [†]	0.049	0.825
	Delta corneal erosion score [‡]	-0.027	0.896
	Delta OSS [‡]	-0.003	0.991
	Delta tear osm. (mOsm/L) [†]	0.110	0.594
	Delta tear MMP-9 (Gr) [†]	0.235	0.229

OSDI = ocular surface disease index; MG = meibomian gland; Gr = grade; BUT = break-up time; OSS = ocular staining score; Osm. = osmolarity; MMP-9 = matrix metalloproteinase 9.

*p value with statistical significance; [†]Pearson's correlation test; [‡]Spearman's rank correlation test.

Table 4. Difference of change of the values of parameters for dry eye disease before and 1 month after the routine cataract surgery according to the change of tear MMP-9 expression

Variable	Change of MMP-9 (Gr) at 1 month		p-value*
	Decreased	Not decreased	
Age (years) [†]	71.03 ± 10.55	68.71 ± 10.73	0.402
Sex (female, %) [‡]	67.7	41.4	0.068
Delta MG expressibility (Gr) [†]	-0.14 ± 0.56	-0.23 ± 0.61	0.610
Delta Meibum quality (Gr) [†]	0.05 ± 0.80	-0.09 ± 0.61	0.527
Tear secretion (mm) [§]	-1.00 ± 7.11	0.15 ± 5.80	0.416
Corneal sensitivity (mm) [§]	-0.13 ± 0.88	0.02 ± 0.43	0.484
Tear BUT (seconds) [†]	0.65 ± 3.41	-0.06 ± 3.44	0.556
Corneal erosion score [§]	-0.25 ± 1.48	-0.76 ± 2.22	0.339
OSS [§]	-0.24 ± 1.25	0.06 ± 1.71	0.574
Tear osm. (mOsm/L) [†]	10.29 ± 29.81	-2.06 ± 28.33	0.225
OSDI score [†]	-36.95 ± 26.95	-8.21 ± 34.85	0.021

Values are presented as mean ± standard deviation unless otherwise indicated.

MMP-9 = matrix metalloproteinase 9; Gr = grade; MG = meibomian gland; BUT = break-up time; OSS = ocular staining score; Osm. = osmolarity; OSDI = ocular surface disease index.

*p-value with statistical significance; [†]Student's t-test; [‡]chi-square test; [§]Mann-Whitney U test.

51.7%, MMP-9 비감소군은 전체의 48.3%였다. 술 전 대비 수술 후 1개월째 변화값들 중 두 군 간 유의한 차이를 보인 지표는 OSDI 점수가 유일했으며($p=0.021$), MMP-9 감소군에서는 -36.95 ± 26.95 점, MMP-9 비감소군에서는 -8.21 ± 34.85 점으로서, MMP-9 감소군에서 OSDI 점수의 술 후 감소폭이 훨씬 더 컸다(Table 4).

고 찰

본 연구 결과 술 전 건성안을 동반한 환자군에서 백내장 수술 후 통상적인 항염증제의 국소 투여 시 단기간 내 눈물 내 MMP-9의 발현이 감소하고 관련해서 안구 표면의 주관적 불편감 역시 감소하였다. 백내장수술은 다양한 원인으로 안구 표면의 염증 반응을 유발하는 것으로 알려져 있었는데, 사람에서 백내장수술 전후 눈물 내 MMP-9의 발현 변화를 통해 염증 수준의 변화를 직접적으로 보여준 연구는 이제껏 국내외 없었으며 본 연구가 최초이다.

백내장수술 후 건성안이 악화된다고 알려진 여러 연구들^{5,6}과 달리 본 연구에서는 수술 후 OSDI 점수가 유의하게 감소하였다. 최근 발표된 한 연구에 따르면 백내장수술 후 주관적 증상, 눈물막파괴시간, 각막미란의 변화 양상은 수술 전 건성안 동반 여부에 따라 상이한 경과를 보였다.¹⁶ 해당 논문에 따르면 수술 전 건성안이 있던 환자에서 수술 후 건성안 관련 주관적 증상이 호전되었고, 비건성안 환자에서 수술 후 각막미란이 증가하고 눈물막파괴시간이 감소한 것과 달리 건성안 환자에서는 수술 후 이 둘 모두 악화 소견 없이 수술 전과 동일하게 유지되었다.¹⁶ 본 연구의 대상자는 OSDI 점수 기준 89.5%가 수술 전 건성안이 있었고 건성안 환자 중 73.5%는 33점 이상으로서 중증 건성안의 비중이 높았으며, 평균 눈물막파괴시간은 6.87 ± 2.38 초로 10초 미만이었으며, 평균 눈물 내 삼투압 역시 317.40 ± 22.74 mOsm/L로서 TFOS DEWSII 보고²⁸에서 제시한 건성안 진단 기준인 308 mOsm/L 이상이었다. 이렇듯 건성안 환자 비중이 높았던 본 연구 코호트 특성이 기존 연구¹⁶와 유사한 결과를 보인 이유라 생각된다.

본 연구에서 눈물 내 MMP-9 발현 등급은 술 전에 비해 술 후 1개월째 유의하게 감소하였고, 이와 관련하여 MMP-9 감소군에서 비감소군 대비 더 큰 OSDI 점수의 감소로 이어졌다. 최근 한 국내 연구에서도 건성안 환자를 눈물 내 MMP-9 발현의 음성군과 양성군으로 나누었을 때 OSDI 점수가 두 군 간 유의한 차이를 보인다고 보고한 바 있었다.²⁹ 아마도 술 후 비스테로이드 항염증제 안약 및 고역가의 스테로이드 안약을 복합적으로 투여하여 안구 표면에서의 강한 항염증 효과를 한 달간 유지한 것이 눈물 내

MMP-9 발현 감소를 유도했을 것이고,^{12,16} MMP-9 감소가 안구 표면의 주관적 증상 호전으로 이어진 것으로 생각된다. 이러한 맥락에서, 백내장수술 후 적극적인 항염증 치료를 하는 것이 백내장수술 후 전방 및 유리체강 내 염증 조절이라는 주된 약물 효과와 더불어, 눈물 내 MMP-9 발현 감소를 통한 건성안 관련 주관적 불편감 완화라는 부수적 효과 역시 가져오는 데에 도움이 될 수 있겠다. 또한, 백내장수술 전후 안구 표면 불편감의 변화를 예측하고 환자에게 사전 설명하기 위해 백내장수술 전 건성안의 동반 여부 및 눈물 내 MMP-9 발현 여부를 평가하는 것이 중요할 수 있겠다.

과거 연구에 따르면 눈물 내 MMP-9의 농도가 환자의 정량화된 주관적 증상과 유의한 상관관계를 보인 바 있었다.³⁰ 하지만 본 연구에서 MMP-9 감소군, 비감소군 간 OSDI 변화값이 유의한 차이를 보인 것과 달리 수술 전후 OSDI 변화값과 눈물 내 MMP-9 발현 등급 변화값 간에는 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 이는 InflammDry 현장 검사법이 검사 용액의 양에 따라 결과의 오류가 발생할 수 있는³¹ 일종의 정성검사이기 때문일 것이다. 최근 몇몇 연구들에 의하면 건성안 환자에서 눈물피 측정기를 통해 판단한 눈물량이 상대적으로 많은 환자에서 MMP-9 양성률이 높았고 눈물량이 적은 환자에서 MMP-9 음성률이 높았으며,³² 실험실 연구에 의하면 InflammDry 현장 검사의 양성률이 MMP-9의 농도 범위와 검사 용액의 용적에 따라 매우 가변적이었다.³³ 유사한 맥락에서 본 연구에서 수술 후 1개월째 감소한 MMP-9 발현 등급은 항염증제의 투여 때문일 수도 있겠지만, 수술 1주째 감소한 눈물 분비량이 1개월째 눈물 내 MMP-9의 높은 위음성 결과를 초래하였을 가능성 역시 생각해볼 수 있다. 반면, 눈물피의 높이와 면적은 쉬르머검사상 눈물 분비량과 높은 상관 관계를 보이는데,^{34,35} 안구 표면의 염증은 눈물샘의 염증 및 눈물 분비량 감소로 이어지고 InflammDry 현장 검사상 양성인 건성안 환자에서 음성 대비 눈물 분비량이 유의하게 적었던 연구 결과²¹ MMP-9의 양성률이 반드시 높은 눈물피와 상대적으로 많은 눈물 분비량에 의존적이지는 않을 것이라는 점을 시사한다. 또 한편으로 최근 한 논문에 따르면 본 연구에서 사용한 MMP-9의 반정량적 5단계 등급 분석 방법이 건성안 환자에서 국소 사이클로스포린 점안 후 치료 반응을 잘 반영한다는 보고도 있었다.²⁷ 이렇듯 MMP-9 현장 검사의 결과는 결과 해석에 있어 다양한 의견이 존재하고 눈물량에 따라 상반된 해석이 가능하기 때문에, 빨간 띠의 진하기에 따른 세분화한 등급 구분법을 이용한 반정량적 분석 결과는 매우 신중해야 해석해야 하고 제한적으로 받아들여야 하겠다.

본 연구에서 백내장수술 후 눈물 분비량은 술 후 1주째 경미하게 감소하였으나 술 후 1달째 다시 술 전의 수준으로 회복되었다. 백내장수술 후 각막지각의 변화를 연구한 이전 연구들^{36,37}에서 절개부 주위의 각막지각은 술 후 1주째 유의하게 감소하였으며 시간이 지나며 회복되는 양상을 보였다. 본 연구에서는 중심부의 각막지각만을 평가하였기에 수술 전후 각막지각의 뚜렷한 변화를 보이지 않았지만, 아마도 이측부 각막절개 후 각막신경의 절단으로 인해 절개부 주변부 각막지각이 저하되고 눈물기능 단위(lacrimal functional unit)의 부분적 기능 저하 및 이로 인한 한시적 눈물 분비 저하가 나타났을 것으로 생각된다.

일반적으로 감각 신경의 손상이 신경원성 염증을 유발할 수 있다고 알려져 있는데,¹⁵ 최근 연구에서 원형의 각막 신경절단 마우스 모델에서 손상 후 CD4⁺CD69^{hi} 림프구가 안구 표면에서 2주째에 일시적으로 상승했고, 4주째에는 정상 수준을 보였으며, CD8⁺CD69^{hi} 림프구는 초기 4주간 상승하지 않은 결과를 보고한 바 있다.³⁸ 이러한 기존 연구 결과와 본 연구에서 각막지각 역치가 1주째 감소했던 사실을 바탕으로 백내장수술 후 초기에 일시적인 신경원성 염증이 발생할 가능성이 있다. 하지만 술 후 1개월째 눈물 내 MMP-9 발현이 증가하지 않았는데, 이는 술 후 1개월째 MMP-9의 발현을 분석하였기 때문에 신경 손상으로 유도된 염증이 검사에 반영이 안되었을 수 있으며, 또 한편으로는 2.75 mm 폭의 미세 각막신경의 손상으로 인한 안구 표면의 MMP-9의 발현은 술 후 항염증 약제의 투여로 쉽게 극복될 수 있을 경미한 수준 내에 있을 가능성 역시 생각해볼 수 있다.

수술 후 1개월째 눈물 내 MMP-9 발현이 감소한 것과 달리 안구 표면의 염증 관련 건성안의 병태생리와 밀접한 관련이 있는 것으로 알려진³ 눈물 내 삼투압은 술 전 대비 술 후 1개월째 유의한 변화를 보이지 않았다. 건성안의 병태생리상 다인성 원인으로 발생한 눈물 증발이 눈물 내 삼투압 증가를 유발하고, 이후 고삼투압이 MMP-9, IL-1 β , IL-17, 인터페론 감마(interferon-gamma), TNF- α 등의 염증 매개 물질의 증가를 초래한다고 알려져 있기 때문에,³ 안구 표면의 염증이 조절되는 시간과 건성안의 악순환 고리의 개선을 통한 삼투압 감소 간의 시간적 간극이 있을 수 있다고 추정된다. 안구 표면에서의 염증을 조절하게 되면 이후 결막의 술잔세포, 상피세포가 회복되고 눈물막 안정성이 개선되는 과정 및 동반된 마이봄샘 기능장애의 호전을 거친 후 삼투압이 개선될 것이라고 생각되며, 이는 향후 후속 연구를 통해 백내장수술 후 최소 1-2개월 이상 지난 시점에서 눈물 내 삼투압을 측정하여 확인해볼 수 있겠다.

본 연구는 의무기록에 기반한 후향적 코호트 연구로서,

본 기관의 백내장수술 후 일반적인 진료 프로토콜상 수술 후 1-2주째 눈물 내 MMP-9 및 삼투압 측정을 시행하지 않았다. 따라서, 향후 전향적인 추가 연구 등을 통해서 단기간 내 눈물 내 MMP-9 발현 및 삼투압 변화를 평가해본다면 안구 표면에서 백내장수술 자체에 보다 의존적인 초기 염증 변화를 분석하는 데에 도움이 될 수 있겠다. 또한, 술 후 1개월 이후 시점에서 건성안 지표 변화들을 장기간 확인하지 못한 점 역시 제한점이며, 대상 환자가 주로 술 전 건성안이 있었던 환자들로 주로 구성되었기 때문에 본 연구 결과를 모든 백내장수술 환자에게 확대 적용하기에 어려움 역시 있다. 결론적으로 백내장수술 후 통상적으로 시행하는 국소 항염증 치료 환경하에서 술 후 1개월 간 눈물 속 MMP-9의 발현이 감소될 수 있으며, 나아가 이는 백내장수술 후 안구 표면의 불편감 증상 완화와 연관될 수 있겠다.

REFERENCES

- 1) Kohlhaas M. Corneal sensation after cataract and refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 1998;24:1399-409.
- 2) Cho YK, Kim MS. Dry eye after cataract surgery and associated intraoperative risk factors. *Korean J Ophthalmol* 2009;23:65-73.
- 3) Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf* 2017;15:438-510.
- 4) Craig JP, Nelson JD, Azar DT, et al. TFOS DEWS II report executive summary. *Ocul Surf* 2017;15:802-12.
- 5) Vehof J, Kozareva D, Hysi PG, Hammond CJ. Prevalence and risk factors of dry eye disease in a British female cohort. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1712-7.
- 6) Jiang D, Xiao X, Fu T, et al. Transient tear film dysfunction after cataract surgery in diabetic patients. *PLoS One* 2016;11:e0146752.
- 7) Li XM, Hu L, Hu J, Wang W. Investigation of dry eye disease and analysis of the pathogenic factors in patients after cataract surgery. *Cornea* 2007;26(9 Suppl 1):S16-20.
- 8) Ridder WH, 3rd, Oquindo C, Dhamdhare K, Burke J. Effect of povidone iodine 5% on the cornea, vision, and subjective comfort. *Optom Vis Sci* 2017;94:732-41.
- 9) Moon H, Yoon JH, Hyun SH, Kim KH. Short-term influence of aspirating speculum use on dry eye after cataract surgery: a prospective study. *Cornea* 2014;33:373-5.
- 10) Hwang HB, Kim HS. Phototoxic effects of an operating microscope on the ocular surface and tear film. *Cornea* 2014;33:82-90.
- 11) Nwaji E, Barrah G. The effect of local anesthetics on tear production. *JNOA* 2005;12:27-9.
- 12) Simone JN, Whitacre MM. Effects of anti-inflammatory drugs following cataract extraction. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12:63-7.
- 13) Al-Aqaba MA, Fares U, Suleman H, et al. Architecture and distribution of human corneal nerves. *Br J Ophthalmol* 2010;94:784-9.
- 14) Xu KP, Yagi Y, Tsubota K. Decrease in corneal sensitivity and change in tear function in dry eye. *Cornea* 1996;15:235-9.
- 15) Belmonte C, Acosta MC, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exp Eye Res* 2004;78:513-25.

- 16) Shimabukuro M, Maeda N, Koh S, et al. Effects of cataract surgery on symptoms and findings of dry eye in subjects with and without preexisting dry eye. *Jpn J Ophthalmol* 2020;64:429-36.
- 17) Li DQ, Luo L, Chen Z, et al. JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1beta, TNF-alpha and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2006;82:588-96.
- 18) Li DQ, Lokeshwar BL, Solomon A, et al. Regulation of MMP-9 production by human corneal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2001;73:449-59.
- 19) Chiu PS, Lai SC. Matrix metalloproteinase-9 leads to claudin-5 degradation via the NF-kappaB pathway in BALB/c mice with eosinophilic meningoencephalitis caused by *Angiostrongylus cantonensis*. *PLoS One* 2013;8:e53370.
- 20) Pflugfelder SC, Farley W, Luo L, et al. Matrix metalloproteinase-9 knockout confers resistance to corneal epithelial barrier disruption in experimental dry eye. *Am J Pathol* 2005;166:61-71.
- 21) Messmer EM, von Lindenfels V, Garbe A, Kampik A. Matrix metalloproteinase 9 testing in dry eye disease using a commercially available point-of-care immunoassay. *Ophthalmology* 2016;123:2300-8.
- 22) Miller KL, Walt JG, Mink DR, et al. Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2010;128:94-101.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) Lemp MA. Report of the national eye institute/industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21:221-32.
- 26) Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol* 2010;149:405-15.
- 27) Park JY, Kim BG, Kim JS, Hwang JH. Matrix metalloproteinase 9 point-of-care immunoassay result predicts response to topical cyclosporine treatment in dry eye disease. *Transl Vis Sci Technol* 2018;7:31.
- 28) Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf* 2017;15:539-74.
- 29) Kim HR, Lee HK. The correlation between tear matrix metalloproteinase-9 concentration and clinical findings in dry eye disease. *J Korean Ophthalmol Soc* 2019;60:1140-7.
- 30) Chotikavanich S, de Paiva CS, Li de Q, et al. Production and activity of matrix metalloproteinase-9 on the ocular surface increase in dysfunctional tear syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3203-9.
- 31) Bang SP, Son MJ, Kim H, et al. In vitro validation of the tear matrix metalloproteinase 9 in-situ immunoassay. *Sci Rep* 2020;10:15126.
- 32) Jun JH, Lee YH, Son MJ, Kim H. Importance of tear volume for positivity of tear matrix metalloproteinase-9 immunoassay. *PLoS One* 2020;15:e0235408.
- 33) Huh J, Choi SY, Eom Y, et al. Changes in the matrix metalloproteinase 9 point-of-care test positivity according to MMP-9 concentration and loading volume. *Cornea* 2020;39:234-6.
- 34) Ibrahim OM, Dogru M, Takano Y, et al. Application of visante optical coherence tomography tear meniscus height measurement in the diagnosis of dry eye disease. *Ophthalmology* 2010;117:1923-9.
- 35) Nguyen P, Huang D, Li Y, et al. Correlation between optical coherence tomography-derived assessments of lower tear meniscus parameters and clinical features of dry eye disease. *Cornea* 2012;31:680-5.
- 36) 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.
- 37) Kim YM, Kim SW, Kim TI, et al. The change of corneal sensitivity and recovery of corneal nerve after cataract surgery. *J Korean Ophthalmol Soc* 2007;48:13-8.
- 38) Lee HK, Kim KW, Ryu JS, et al. Bilateral effect of the unilateral corneal nerve cut on both ocular surface and lacrimal gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60:430-41.

= 국문초록 =

백내장수술 후 눈물 내 기질 금속단백분해효소 9 및 안구 표면 불편감의 단기 변화

목적: 백내장수술 후 눈물 내 기질 금속단백분해효소 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9)를 비롯한 건성안 임상 지표의 단기 변화를 확인하고 안구 표면 불편감 변화와의 상관성을 분석하였다.

대상과 방법: 백내장수술 환자 106명(106안)을 대상으로 수술 전, 술 후 1주, 1개월째 마이봄샘 기능장애, 눈물 분비량, 각막지각, 눈물 막파괴시간, 각막미란, 안구표면염색지수, 눈물 내 삼투압, MMP-9 등급 및 안구표면질환지수(ocular surface disease index, OSDI)를 측정했다. 모든 환자는 술 후 1개월간 국소 목시플록사신 항생제, 스테로이드 및 비스테로이드 항염증제를 점안하였다. OSDI 점수의 1개월째 변화값과 건성안 지표들의 1개월째 변화값 간 상관성을 분석하였고, 술 후 1개월째 MMP-9 감소군과 MMP-9 비감소군 간 수술 전후 건성안 지표 변화값들의 차이를 분석하였다.

결과: 대상자의 89.5%에서 수술 전 건성안이 있었다. 눈물 내 MMP-9는 술 후 1개월째 감소하였고, 쉬르머 I 검사상 눈물 분비량은 1주째 감소하였으며, OSDI 점수는 1주째, 1개월째 모두 술 전 대비 감소하였다. 수술 전후 1개월째 OSDI 변화값은 모든 건성안 지표들의 수술 전후 변화값과 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 술 후 1개월째 OSDI 점수는 MMP-9 감소군에서 MMP-9 비감소군 대비 유의하게 더 많이 감소하였다.

결론: 백내장수술 후 통상적으로 시행하는 국소 항염증 치료하에서 술 후 단기간 내 눈물 내 MMP-9 발현이 감소할 수 있으며 이는 안구 표면의 불편감 증상 완화와 연관될 수 있다.

〈대한안과학회지 2021;62(4):463-471〉

이승현 / Seung Hyeun Lee

중앙대학교 의과대학 중앙대학교병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Chung-Ang University Hospital,
Chung-Ang University College of Medicine

