



Symptom Assessment in Dry Eye 설문을 통한 증상 점수와 안구건조증 검사들 사이의 관계 분석

Relationships between Symptoms and Signs of Dry Eye Using Symptom Assessment in Dry Eye Questionnaires

김하람¹ · 오관엽² · 김동현¹

Haram Kim, MD¹, Guanyeop Oh², Dong Hyun Kim, MD, PhD¹

가천대학교 의과대학 길병원 안과학교실¹, 가천대학교 의과대학²

Department of Ophthalmology, Gachon University Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine¹, Incheon, Korea
 Gachon University College of Medicine², Incheon, Korea

Purpose: To investigate the pattern of Symptom Assessment in Dry Eye (SANDE) questionnaire symptom scores in dry eye disease (DED) patients and to assess the relationships with several dry eye signs.

Methods: The medical records of 173 patients with DED were analyzed retrospectively. Each patient's SANDE score and history of autoimmune disease and ocular surgery were investigated, and Schirmer's test, tear film breakup time (TBUT), ocular surface staining score (OSS), tear osmolarity, and tear MMP-9 test were assessed. The distribution of SANDE scores and relationships between the SANDE score and various dry eye signs were analyzed. The relationships between the SANDE scores of TBUT (< 5 / ≥ 5) and OSS (< 3 / ≥ 3) subgroups were compared.

Results: The average SANDE score was 52.6 ± 28.1. The SANDE scores were significantly higher in OSS ≥ 3 than in OSS < 3 (79.1 ± 21.6 vs. 51.1 ± 27.6, *p* = 0.030), and TBUT ≥ 5 had marginally significantly lower SANDE scores than TBUT < 5 (47.2 ± 25.6 vs. 55.6 ± 29.0, *p* = 0.050). TBUT was significantly negatively (*R* = -0.151, *p* = 0.024) correlated with the SANDE score, while OSS was marginally significantly positively (*R* = 0.111, *p* = 0.073) correlated. As OSS increased, the SANDE scores tended to increase (*p* for trend = 0.008). Other dry eye signs were not associated with the SANDE score.

Conclusions: The DED symptom score from the SANDE questionnaire was related to TBUT and OSS, but there was still a discrepancy between the symptoms and signs of DED.

J Korean Ophthalmol Soc 2022;63(3):228-235

Keywords: Dry eye disease, SANDE, Tear film breakup time, Ocular staining score

안구건조증은 2017년 Tear Film and Ocular Surface Society,

Dry Eye Workshop II (TFOS DEWS II)에 의하면 ‘눈물막의 항상성 소실, 눈물막의 불안정성, 눈물 삼투압 증가, 안구 표면의 염증 및 신경감각 이상이 동반되는 다인성 질환’으로 알려져 있다.¹ 안구건조증은 눈물의 생성 자체가 모자란 눈물 부족 우세 안구건조증과 눈물막의 불안정성이 주요 원인이 되는 눈물 증발 우세 안구건조증으로 구분한다. 이러한 안구건조증의 진단은 여러 가지 검사 소견들과 환자가 느끼는 주관적인 안구 불편감 증상의 유무로 이루어진다. 안구건조증 소견 검사로는 눈물막파괴시간, 안구표면

■ Received: 2021. 9. 3. ■ Revised: 2021. 11. 8.

■ Accepted: 2022. 2.18.

■ Address reprint requests to **Dong Hyun Kim, MD, PhD**
 Department of Ophthalmology, Gachon University Gil Medical Center, #21 Namdong-daero 774beon-gil, Namdong-gu, Incheon 21565, Korea
 Tel: 82-1577-2299, Fax: 82-32-460-3009
 E-mail: amidfree@gmail.com

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

© 2022 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.

염색점수, 쉬르머검사, 눈물 MMP-9, 눈물 오스몰 검사 등이 있고, 증상은 주로 Ocular Surface Disease index (OSDI), Standardized Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED), Dry Eye Questionnaire (DEQ-5) 등의 설문으로 평가된다.

OSDI는 가장 널리 쓰이는 설문이며 환자가 느끼는 증상의 빈도에 관한 12개의 문항으로 구성되고, SPEED는 증상의 강도와 빈도에 대한 13개의 문항, DEQ-5는 강도, 빈도, 눈물 증상에 관한 5개의 문항으로 구성된다.^{2,5} 이처럼 기존 설문들은 다수의 문항으로 구성되어 환자의 증상을 자세히 평가할 수 있지만 질문이 복잡하고 답변이 오래 걸린다는 단점이 있다. 이를 보완하는 Symptom Assessment Questionnaire In Dry Eye (SANDE) 설문은 환자가 느끼는 안구건조증 증상의 강도와 빈도에 대해 묻는 단 두 가지의 질문 구성으로 앞선 설문들보다 직관적이고 간결해 환자들이 쉽고 빠르게 답할 수 있어, 최근 미국에서 널리 사용되고 있다. SANDE 설문은 재현성과 유효성, 민감도, 특이도가 뛰어난 검사로 기존 표준 설문인 OSDI와 상관성이 높으며 OSDI 점수에 비해 평균 14점 높게 나타난다고 알려져 있다.² SANDE 설문은 이러한 장점에도 불구하고 현재까지 국내에서 거의 사용된 적이 없다. 따라서 본 연구에서는 SANDE 설문을 이용하여 국내 안구건조증 환자들의 증상 점수를 탐색하고, 안구건조증 소견에 따른 SANDE 증상 점수와의 연관성을 관련성을 분석하고자 하였다.

대상과 방법

임상연구심의위원회의 승인하에 2018년 9월부터 12월까지 본원 안과에서 안구건조증으로 경과 관찰 중인 환자 173명, 173안을 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 모든 환자는 진료 전 SANDE 설문을 작성하였고 자가면역질환, 안과 수술 병력, 쉬르머검사, 눈물막파괴시간 (Tear film breakup time, TBUT), 안구표면염색점수(Ocular surface staining score, OSS), 눈물 오스몰 농도, 눈물 MMP-9 양성 여부 등을 조사하였다. 또한 검사 소견을 바탕으로 눈물 부족 우세 및 증발 우세 안구건조증으로 구분하였다. 본 연구에서는 쇼그렌증후군 병력이 있거나 쉬르머검사 결과가 10mm 미만인 환자를 눈물 부족 우세 안구건조증으로, 눈물 부족 우세 안구건조증에 해당하지 않고 눈물막파괴시간이 5초 이하인 환자를 눈물 증발 우세 안구건조증으로 분류하였다. SANDE 설문은 환자가 느끼는 안구건조증 증상의 빈도와 강도에 대해 각각 0점부터 100점까지 각각 조사하고, SANDE 종합 점수는 빈도와 강도 점수를 곱한 값에 제곱근을 적용하여 산출하였다.² SANDE 종합 점수는 0-20점일 때 무증상군, 20-40점일 때 경증군, 40-60점일 때

중등도군, 60점 이상일 때 중증군으로 구분하였다.⁶ 환자의 두 눈 중에 증상이 좀 더 심한 눈에서의 검사 소견을 연구에 반영하였고 증상이 비슷한 경우에는 우안 소견을 반영하였다. 눈물 MMP-9 검사는 InflammDry (QUIDEL Corporation, Inc, San Diego, CA, USA)를 통해, 눈물 오스몰 농도는 TearLab (TearLab Corporation, Inc, Escondido, CA, USA)를 통해 이루어졌다. 눈물분비량을 검사하기 위하여 쉬르머검사를 사용하였다. 점안마취를 하지 않고 쉬르머 용지(Eagle vision, Inc, Memphis, TN, USA)를 아래결막낭 바깥 1/3 지점에 5분 동안 위치시켜 쉬르머 용지가 젖은 길이(mm)를 측정하였다.³ 눈물막파괴시간은 플루오레세인(Haag-Streit AG, K oniz, Switzerland)으로 하측 결막에 염색을 하고 눈을 깜박여 세극등현미경검사를 통해 코발트 블루 광원을 조사하여 첫 염색 결손이 발생하기까지의 시간(초)을 측정하였다.⁷ 안구표면염색점수는 플루오레세인으로 안구 표면을 염색하여 Oxford staining score를 기준으로 점수를 매겼다.⁷ 눈물막파괴시간과 안구표면염색점수 검사는 경험 많은 외안부 전문의(D.H.K) 1명에 의해 이루어졌다. 눈물 MMP-9 검사는 제조사의 지시대로 시행했고 빨간색 결과 선이 나타나면 양성으로 판단하였다.⁸ 눈물 MMP-9 검사 결과는 negative, trace positive, weak positive, positive, strong positive로 구분하였고 trace positive 이상을 양성으로 구분하였다.⁹ 눈물 오스몰 농도는 하안검을 살짝 밀어 검출 키트에 눈물이 고이게 한 다음, 제조사의 지시대로 측정하였다.¹⁰

연구에 참여한 환자들의 평균 나이, 성별, 자가면역질환 병력 유무, 안과 수술 유무 등을 조사하였고, 전체 환자의 SANDE 점수를 분석하였다. 또 검사 결과에 따른 SANDE 점수의 차이, SANDE 점수에 따른 검사 결과의 차이를 각각 비교하고, 각 검사 결과와 SANDE 점수의 상관성을 분석하였다. Asia Dry Eye Society (ADES)에 따르면, 눈물막파괴시간이 5초 이하인 경우를 안구건조증의 기준으로 삼고 있다.¹¹ 또한 안구표면염색점수는 Oxford staining score를 기준으로, 통상적으로 3점 이상일 때 임상적으로 중증 이상으로 평가된다.¹² 따라서 눈물막파괴시간을 5초 이하, 6초 이상으로, 안구표면염색점수를 2점 이하, 3점 이상으로 나누어 SANDE 점수가 어떻게 차이가 나는지 분석을 시행하였다. 다만, 본 연구에 참여한 환자 중 눈물막파괴시간이 6초 이상 또는 안구표면염색점수가 3점 이상인 환자가 각각 10명으로 소수였기 때문에 통계적 오류 가능성이 있어 환자군을 5초 미만과 5초 이상, 3초 미만과 3초 이상, 안구표면염색점수는 0점과 1점 이상으로 나누어서 추가적으로 분석하였다.^{7,13} SANDE 점수가 60 이상인 중증군과 20 미만인 무증상군에서 검사 결과의 차이를 비교하였으며, 눈

Table 1. Baseline characteristics

	Value (n = 173)
Age (years)	55.7 ± 11.8
Sex (M/F)	50/123
Autoimmune disease (+/-)	28/145
Previous ocular surgery (+/-)	27/146
BCVA (logMAR)	0.12 ± 0.18
EDE dominant/ADDE dominant	126/47
Schirmer (mm)	9.8 ± 6.9
TBUT (seconds)	3.8 ± 1.4
Ocular surface staining (point)	0.8 ± 0.9
MMP-9 (+/-)	51/58
Tear Osmolarity (mOsm)	300.0 ± 13.1
SANDE (frequency)	54.1 ± 28.7
SANDE (severity)	52.4 ± 28.4
SANDE (total)	52.6 ± 28.1
Severity of symptoms (No symptoms/mild/moderate/severe)	25/25/47/76

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

BCVA = best corrected visual acuity; LogMAR = logarithm of the minimal angle resolution; EDE dominant = evaporative dry eye disease dominant; ADDE dominant = aqueous deficient dry eye disease dominant; TBUT = tearfilm break-up time; MMP-9 = matrix metalloproteinase-9; mOsm = milliosmole; SANDE = Symptom Assessment in Dry Eye.

물막파괴시간과 안구표면염색점수를 각각 1초 간격, 1점 간격으로 세부군을 나눈 후, 각 군 사이의 SANDE 종합 점수의 변화나 경향성이 있는지 분석했다. 또한 연구에 참여한 환자들 중 SANDE에 대한 응답 충실도는 SANDE 빈도와 강도 점수를 동일하게 답변했을 때 충실하지 않은 것으로 가정했다. 통계 소프트웨어는 SPSS 21.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA)을 이용했다. 두 그룹 간의 비교를 위해 independent *t*-test와 chi-square test를, 상관 분석을 위해 Pearson correlation test를 이용하였다. 3개 이상의 변수 및 그룹 비교를 위해 analysis of variance (ANOVA)와 *p* for trend를, 응답 충실도와 관련된 변수 탐색을 위해 logistic regression analysis를 이용하였다. 통계적 유의성은 *p*<0.05로 정의하였다.

결 과

대상 인원은 173명 중 남자가 50명(28.9%), 여자가 123명(71.1%)이었으며, 평균 나이는 55.7 ± 11.8세였다. 눈물 부족 우세 안구건조증 환자는 126명(72.8%), 눈물 증발 우세 안구건조증 환자는 47명(27.2%)이고 SANDE 통합 점수의

Table 2. Comparison of SANDE score according to clinical factors

	SANDE frequency			<i>p</i> -value*			SANDE severity			<i>p</i> -value*			SANDE total			<i>p</i> -value*		
Age (years, ≥ 60/< 60)	52.7 ± 26.3	56.3 ± 32.1	0.440	52.1 ± 26.3	52.8 ± 31.5	0.699	51.7 ± 25.7	54.1 ± 31.5	0.605									
Sex (M/F)	57.7 ± 30.4	52.7 ± 27.9	0.299	56.8 ± 28.9	50.6 ± 28.1	0.191	56.8 ± 28.7	50.9 ± 27.7	0.212									
Autoimmune disease (+/-)	63.2 ± 27.7	52.4 ± 28.7	0.067	60.3 ± 27.3	50.8 ± 28.4	0.104	61.3 ± 27.2	50.9 ± 28.0	0.073									
Previous ocular surgery (+/-)	58.1 ± 27.7	53.4 ± 28.9	0.431	55.9 ± 27.6	51.7 ± 28.5	0.480	56.8 ± 27.3	51.8 ± 28.2	0.397									
EDE dominant/ADDE dominant	52.5 ± 29.6	58.4 ± 26.0	0.233	51.3 ± 28.8	55.1 ± 27.3	0.440	51.3 ± 28.8	56.3 ± 26.0	0.299									
Schirmer (< 10/≥ 10 mm)	56.1 ± 25.7	51.7 ± 31.9	0.330	53.4 ± 27.3	51.2 ± 29.7	0.611	54.3 ± 25.9	50.6 ± 30.5	0.384									
TBUT (< 6/≥ 6 seconds)	54.9 ± 28.6	42.0 ± 31.2	0.170	53.4 ± 28.1	40.0 ± 27.8	0.146	53.5 ± 27.9	40.8 ± 29.0	0.164									
TBUT (< 5/≥ 5 seconds)	57.2 ± 29.0	48.7 ± 27.6	0.063	55.2 ± 30.0	47.2 ± 24.5	0.057	55.6 ± 29.0	47.2 ± 25.6	0.050									
TBUT (< 3/≥ 3 seconds)	57.6 ± 26.7	53.2 ± 29.2	0.412	56.0 ± 28.9	51.4 ± 28.2	0.393	56.1 ± 28.0	51.7 ± 28.1	0.412									
Ocular surface staining (≥ 1/0)	54.8 ± 26.2	53.4 ± 31.4	0.758	54.8 ± 26.2	53.4 ± 31.4	0.758	53.7 ± 26.0	51.4 ± 30.2	0.598									
Ocular surface staining (≥ 3/< 3)	79.5 ± 25.0	52.6 ± 28.3	0.004	77.0 ± 23.9	50.9 ± 28.0	0.004	79.1 ± 21.6	51.1 ± 27.6	0.003									
MMP-9 (+/-)	50.6 ± 33.5	59.7 ± 27.3	0.119	50.4 ± 32.4	58.0 ± 27.2	0.185	49.8 ± 33.1	58.3 ± 26.2	0.142									
Tear Osm (≥ 308/< 308)	50.8 ± 31.2	43.8 ± 23.1	0.413	38.8 ± 20.2	51.8 ± 29.3	0.109	50.6 ± 30.5	40.7 ± 20.6	0.163									

Values are presented as mean ± standard deviation.

SANDE = symptom assessment in dry eye; EDE dominant = evaporative dry eye disease dominant; ADDE dominant = aqueous deficient dry eye disease dominant; TBUT = tearfilm break-up time; MMP-9 = matrix metalloproteinase-9; Tear Osm = tear osmolarity.

*Independent *t*-test.

평균은 52.6 ± 28.1 점이였다(Table 1). 그 외 세부 내용은 Table 1에 상세히 기술되어 있다.

안구건조증 검사 결과에 따른 SANDE 점수를 비교했을 때, 안구표면염색점수가 3점 이상인 군과 미만인 군에서 유의한 차이가 있었다(OSS \geq 3/<3: SANDE 빈도, 강도, 종합 평균 점수= 79.5 ± 25.0 , 77.0 ± 23.9 , 79.1 ± 21.6 / 52.6 ± 28.3 , 50.9 ± 28.0 , 51.1 ± 27.6 , $p=0.004$, 0.004 , 0.003 , Table 2). 그러나 안구표면염색점수가 1점 이상인 군과 0점인 군에서는 SANDE 점수의 유의한 차이는 보이지 않았다(OSS \geq 1/=0: SANDE 빈도, 강도, 종합 평균 점수= 54.8 ± 26.2 , 54.8 ± 26.2 , 53.7 ± 26.0 / 53.4 ± 31.4 , 53.4 ± 31.4 , 51.4 ± 30.2 , $p=0.758$, 0.758 , 0.598 , Table 2). 눈물막파괴시간이 5초 이하인 군과 6초 이상인 군으로 비교했을 때에는 두 군 간 SANDE 점수의 유의한 차이가 없었으나, 5초 이하인 군에서 SANDE 점수가 좀 더 높은 경향을 보였다(TBUT \leq 5s/ \geq 6s: SANDE 빈도, 강도, 종합 평균 점수= 4.9 ± 28.6 , 53.4 ± 28.1 , 53.5 ± 27.9 / 42.0 ± 31.2 , 40.0 ± 27.8 , 40.8 ± 29.0 , $p=0.170$, 0.146 , 0.164 , Table 2). 추가적으로 눈물막파괴시간을 5초 미만인 군과 5초 이상인 군으로 나누어 비교했을 때는 5초 미만인

군에서 5초 이상인 군보다 높은 SANDE 점수를 보였고, 경계성의 유의성을 보였다(TBUT \leq 4s/ \geq 5s: SANDE 빈도, 강도, 종합 평균 점수= 7.2 ± 29.0 , 55.2 ± 30.0 , 55.6 ± 29.0 / 48.7 ± 27.6 , 47.2 ± 24.5 , 47.2 ± 25.6 , $p=0.063$, 0.057 , 0.050 , Table 2). 그 외 성별, 연령, 자가면역질환 병력, 안과 수술 병력, 쉬머검사를 비롯한 다른 검사 결과들과 관련해서 그룹 간 SANDE 점수의 유의한 차이를 보이지 않았다(각각 $p>0.05$, Table 2).

눈물막파괴시간과 안구표면염색점수를 SANDE 점수에 대해 상관 분석을 시행했을 때, 눈물막파괴시간은 SANDE 빈도, 강도, 종합 평균 점수에 대해 유의한 음의 상관성을 보였다($R=-0.136$, -0.163 , -0.151 , $p=0.038$, 0.016 , 0.02 , Table 3) 안구표면염색점수는 SANDE 빈도, 강도, 종합 평균 점수에 대해 경계성의 양의 상관성을 보였다($R=0.111$, 0.120 , 0.110 , $p=0.073$, 0.058 , 0.073 , Table 3).

Fig. 1은 눈물막파괴시간을 1초마다, 안구표면염색점수를 1점마다 세부군으로 나누는 후 각 세부군의 SANDE 종합의 평균 점수 차이를 비교한 그림이다. 눈물막파괴시간을 1초마다 세부군으로 분류했을 때, 각 세부군 간 SANDE 평

Table 3. Correlation analysis of SANDE with clinical factors

	SANDE frequency		SANDE severity		SANDE total	
	R	p-value*	R	p-value*	R	p-value*
Age (years)	0.006	0.466	0.010	0.446	0.008	0.456
Schirmer	-0.051	0.252	-0.026	0.364	-0.044	0.283
TBUT	-0.136	0.038	-0.163	0.016	-0.151	0.024
OSS	0.111	0.073	0.120	0.058	0.110	0.073
Tear Osm	-0.067	0.308	-0.088	0.255	-0.088	0.257

SANDE = symptom assessment in dry eye; TBUT = tearfilm break-up time; OSS = ocular surface staining; Tear Osm = tear osmolality.

* Independent t-test.

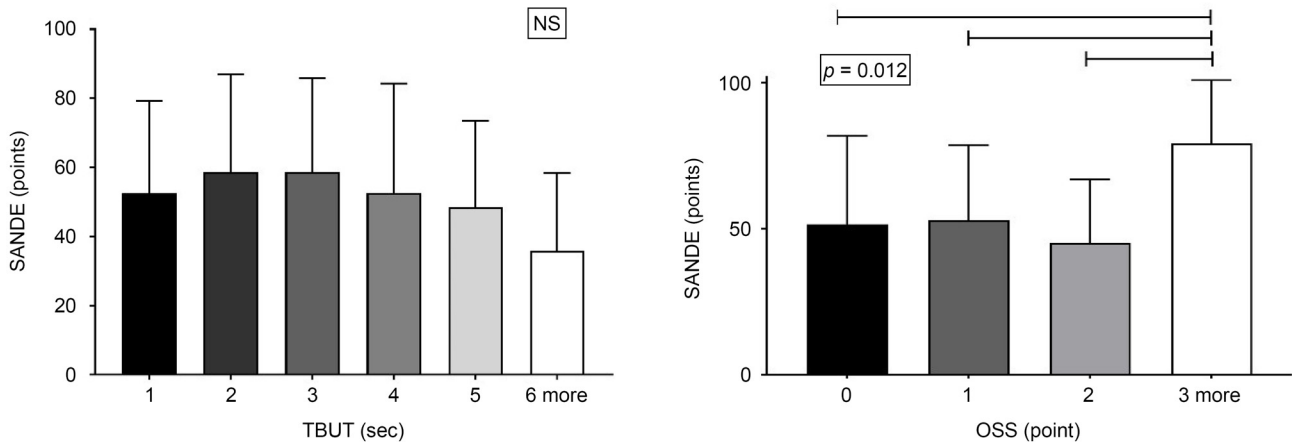


Figure 1. Difference of SANDE score with TBUT and OSS subgroups. SANDE = symptom assessment in dry eye; TBUT = tear-film break-up time; OSS = ocular surface staining.

균 점수의 유의한 차이는 없었으나 눈물막파괴시간의 증가에 따라 SANDE가 감소하는 경계적 유의성이 관찰되었다($p=0.177/0.075$ [ANOVA/ p for trend], SANDE: 52.5 ± 26.8 [TBUT=1], 58.6 ± 28.5 [TBUT=2], 58.6 ± 27.3 [TBUT=3], 52.5 ± 31.8 [TBUT=4], 48.5 ± 25.0 [TBUT=5], 35.8 ± 22.5 [TBUT ≥ 6], Fig. 1). 흥미로운 점은 눈물막파괴시간이 1-4초인 경우에는 주목할 만한 SANDE 점수 차이를 보이지 않았으나, 눈물막파괴시간이 5-6초 이상이 되면서 SANDE 점수가 감소하는 경향을 보였다(Fig. 1) 안구표면염색점수는 각 군 간 SANDE 점수에서 유의한 차이를 보였고, 안구표면염색점수가 증가함에 따라 SANDE 점수도 증가하는 유의한 경향성도 보였다($p=0.012/0.008$ [ANOVA/ p for trend], SANDE: 51.4 ± 30.3 [OSS=0], 52.9 ± 25.7 [OSS=1], 45.2 ± 21.7 [OSS=2], 79.2 ± 21.6 [OSS=3], Fig. 1).

SANDE 종합 점수가 60점 이상인 중증군과 20점 미만인 무증상군에서 검사 결과들을 비교했을 때, 눈물막파괴시간의 감소와 안구표면염색점수의 증가가 중증군에서 유의하게 높게 나타났고, 그 외 다른 검사 결과에서는 유의한 차이를 보이지 않았다(눈물막파괴시간 평균 점수: $3.6 \pm 1.3/4.2 \pm 1.3$, 안구표면염색점수 평균 점수: $0.8 \pm 1.0/0.4 \pm 0.6$, $p=0.035/0.030$, Table 4)

Table 4. Comparison of dry eye signs between severe and no symptom group

	SANDE ≥ 60	SANDE < 20	p -value*
EDE/ADDE	54/23	21/4	0.388
Schirmer	9.3 ± 6.7	11.3 ± 6.5	0.180
TBUT	3.6 ± 1.3	4.2 ± 1.3	0.035
OSS	0.8 ± 1.0	0.4 ± 0.6	0.030
MMP-9 (+/-)	21/32	11/5	0.145
Tear Osm	297.8 ± 9.9	297.5 ± 16.5	0.957

Values are presented as mean \pm standard deviation unless otherwise indicated.

SANDE = symptom assessment in dry eye; EDE = evaporative dry eye; ADDE = aqueous dry eye; TBUT = tearfilm break-up time; OSS = ocular surface staining; MMP-9 = matrix metalloproteinase 9; Tear Osm = tear osmolarity.

*Independent t -test.

Table 5. Logistic regression of response fidelity in SANDE questionnaire

	OR (95% CI)	p -value*
Age (years) ($< 60 / \geq 60$)	2.34 (1.17-4.69)	0.016
Sex (M/F)	0.75 (0.37-1.49)	0.409
Autoimmune disease (-/+)	0.81 (0.29-2.24)	0.680
Previous ocular surgery (-/+)	0.68 (0.26-1.78)	0.427
EDE/ADDE	1.19 (0.51-2.75)	0.691

EDE = evaporative dry eye; ADDE = aqueous dry eye.

*Chi-square test.

마지막으로 SANDE 설문에 대한 응답 충실도는 173명 중 67명이 SANDE 빈도와 강도를 각각 다르게 응답하여, 응답 충실도의 비율은 38.7%였다. 60세 이상인 군에서 유의하게 설문 충실히 응한 것으로 나타났다(OR=2.34 [1.17-4.69], $p=0.016$, Table 5).

고 찰

저자들은 본 연구를 통해 국내 안구건조증 환자들의 SANDE 증상 점수 현황을 탐색하였고, 인구학적 변수, 안구건조증 종류, 안구건조증 소견의 변화에 따라 SANDE 점수가 어떻게 변화하는지 분석하였다. SANDE 점수는 눈물막파괴시간에서 5초 미만일 때가 5초 이상일 때보다 높은 경향을 보였고, 안구표면염색점수에서 3점 이상일 때가 3점 미만일 때보다 유의하게 높았다. 나머지 나이, 성별, 이전 수술 병력, 안구건조증의 종류(눈물 부족형 또는 눈물 증발형), 눈물분비량, 눈물 MMP-9 양성 유무, 눈물 오스몰 농도 등은 SANDE 점수 차이에 영향을 주지 않았다. 또한 눈물막파괴시간과 안구표면염색점수는 SANDE 점수와 어느 정도의 상관성을 보이기는 했지만 안구건조증의 증상을 크게 대표하지는 못했으며, 분명한 안구건조증의 증상과 소견 간 불일치를 확인할 수 있었다.

본 연구에 참여한 안구건조증 환자들의 SANDE 종합 점수는 평균 52.4 ± 28.1 이었다(Table 1). Kim et al¹⁴은 국내 안구건조증 환자들을 OSDI 설문으로 평가하였고, 그 평균은 42.0 ± 24.8 점이었다. OSDI에 비해 SANDE가 평균 14점 높게 평가된다는 선행 연구의 결과를 바탕으로 본 연구의 SANDE 평균 점수를 OSDI 평균 점수로 변환하면 38.4 ± 28.1 로 볼 수 있고, 이는 Kim et al의 연구 결과와 유사하다. Ryu et al¹⁵의 연구에서는 통상적인 치료에 반응하지 않았던 초진으로 내원한 안구건조증 환자들을 대상으로 삼았는데, 이 대상자들의 평균 SANDE 점수는 81.9 ± 15.4 로 본 연구의 평균 SANDE 점수보다 월등하게 높게 나타났다. 본 연구에서는 안구건조증으로 치료를 받으며 경과 관찰 중인 환자들이 다수 포함되었기 때문에, 초진 환자들보다는 평균 SANDE 점수가 낮게 나온 것으로 보인다. 또한 본 연구에서는 연령과 성별의 차이에 따른 SANDE 점수의 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1). 이전 연구들에서는 여성, 고령 환자에서 안구건조증 증상 점수가 높게 나타났다고 보고된 바 있다.¹⁶⁻¹⁹ 본 연구는 3차 병원을 내원한 안구건조증 환자들을 대상으로 진행됨에 따라 고령의 환자들이 대부분이었고, 연구에 참여한 남성 환자 중 안구건조증 증상을 심하게 호소하는 50대 이상 남성 환자의 비율이 높아, 타 연구에 비해 남성 환자의 안구건조증 증상 점수가

높게 측정되었기 때문에 성별에 따른 SANDE 점수의 차이가 없었던 것으로 보인다.

본 연구에서는 안구건조증의 유형(눈물 부족 우세형/눈물 증발 우세형)에 따른 SANDE 점수는 유의한 차이를 보이지 않았다. Finis et al⁵에 따르면 OSDI는 쉬르머검사, 눈물피 높이, 눈꺼풀테와 연관성이 있고, SPEED는 눈물피의 지방층 두께와 연관성이 있으며, OSDI는 눈물 부족 우세 안구건조증에 적합한 설문이고, SPEED는 눈물 증발 안구건조증에 적합한 설문이라고 하였다. 그러나 여전히 안구건조증의 증상과 소견 사이에서 상당한 불일치 경향을 보인다는 것은 여러 연구를 통해 알려져 있다.²⁰⁻²⁴ 본 연구에서도 안구건조증 유형에 따른 SANDE 점수의 차이는 발견할 수 없었다. 앞으로 본 연구에서 시행하지 않은 마이봄샘의 기능 평가, 눈물피 지방층 두께, 비침습적 눈물막파괴시간 등의 안구건조증 지표들을 추가하여 SANDE 점수와의 연관성을 분석하는 연구가 추가적으로 필요할 것으로 보인다.

본 연구에서 눈물막파괴시간은 SANDE 점수와 음의 상관관계를, 안구표면염색점수와 양의 상관관계를 보였고, 그의 다른 지표들과는 관련이 없었다. Ünlü et al²⁴은 35명의 안구건조증 환자들에 대해 연구를 진행하였고, OSDI의 경우 눈물막파괴시간과 연관성이 있지만, 쉬르머검사와는 연관성이 없다고 보고하였다. 47명의 환자들에 대해 수행된 Pult et al²³의 연구에서는 OSDI가 눈물막파괴시간과 눈물피 높이와는 연관성이 있지만, 안구표면염색과는 연관성이 없다고 보고하였다. Kim et al¹⁴은 국내 47명의 환자들에서 안구건조증 소견과 OSDI, SPEED 점수의 연관성을 조사하였고, OSDI와 눈물막파괴시간 및 나이는 음의 상관관계를 보이고 MGD grade는 양의 상관관계를 보인다는 결과와, SPEED는 안구표면염색점수(Oxford grade) 및 MGD grade와 양의 상관관계를 보인다고 보고하였다. Yoon et al²¹은 원발성 쇼그렌증후군 환자에서 OSDI가 눈물 오스몰 농도와 음의 상관관계를 보인다고 보고하였다. 이처럼 연구마다 안구건조증의 검사 소견과 증상 점수 간에 관찰되는 상관성이 제각각인 경우가 많으며, 아직까지는 안구건조증의 증상, 소견 간 불일치가 크다고 볼 수 있다.

본 연구에서는 눈물막파괴시간을 5초 이상과 미만으로, 안구표면염색점수를 3점 이상과 3점 미만으로 구분했을 때 의미 있는 차이를 보였다. 또한 Gupta et al⁶의 연구에서처럼 SANDE 종합 점수가 0-20일 때 무증상군, 20-40이면 경증군, 40-60이면 중등도군, 60-100이면 중증군으로 구분하였는데, 눈물막파괴시간과 안구표면염색점수만이 중증군과 무증상군 간의 유의한 차이를 보였다. 특히 흥미로웠던 점은 눈물막파괴시간을 1초 단위로 분류했을 때, 눈물막파괴시간이 1-2초 정도로 극히 짧은 경우에도, 3-4초 정도의 군

에 비해 SANDE 점수의 유의한 차이가 나타나지 않았고, 적어도 눈물막파괴시간이 5-6초 이상 유지되어야 SANDE 점수가 감소됨을 확인할 수 있었다. 또한 안구표면염색점수도 0-2점까지는 SANDE 점수의 차이가 크게 나타나지 않았으나, 3점 이상이 되어야 급격한 SANDE 점수의 증가를 보였다. 이는 현재로서 안구건조증의 증상을 잘 대변할 수 있는 눈물막파괴시간 또는 안구표면염색점수가 어느 정도의 컷오프 값(cut-off value, TBUT \geq 5초, OSS \geq 3)을 넘어야 안구건조증의 완화 및 악화를 분명하게 대변할 수 있다고 보이며, 따라서 앞으로의 안구건조증 임상 연구에서는 눈물막파괴시간이나 안구표면염색점수의 단순한 변화가 아닌 일정한 컷오프 값을 넘어서는 비율의 변화로, 치료 효과 등을 판정하는 방법을 고려해 봐야 할 것으로 생각한다. 한편 Fig. 1에서 TBUT 1초 그룹이 TBUT 2-4초 그룹에 비하여 SANDE 점수가 약간 낮게 나온 현상에 대해서는 안구 표면의 건조 스트레스가 증상과 관련성은 있지만, 건조 스트레스와 연관된 각막신경의 자극 민감도는 개인별로 다르기 때문에 나타날 수 있는 현상으로 생각한다.

본 연구에서는 환자들이 SANDE 설문에 얼마나 충실하게 대답했는지를 조사하였는데, SANDE 설문의 두 질문인 증상의 빈도와 강도에 대해 같은 점수로 응답한 경우 환자가 충실하지 않게 답한 것으로 보였다. 보통의 설문조사 응답 시, 대답하기 귀찮을 경우에 같은 답으로 작성하는 경우가 많기 때문이다. 연구 결과, 응답 충실도가 60세 미만에 비해 60세 이상에서 2.34배 높은 것으로 나타났다. 이는 고연령 환자일수록 증상에 대한 민감도가 높아, 본인의 질환에 대한 심각성 인식으로 인해 충실하게 답변하는 것으로 보인다. 그러나 단순히 빈도 및 강도에 대한 점수를 동일하게 응답한 것만으로 환자가 설문에 얼마나 충실하게 응했는지 알기에는 한계가 있으므로 향후 환자의 응답 충실도를 평가하기 위한 추가적인 방법이 필요할 것으로 보인다.

본 연구에는 여러 가지 제한점이 있다. 첫째, 후향적으로 연구가 진행되었다. 둘째, 일부 환자에서만 눈물 MMP-9 검사와 눈물 오스몰 검사가 시행되었다. 셋째, OSDI나 DEQ-5 같은 비교적 많이 활용되는 설문 조사 점수와 SANDE 점수 간의 비교 분석이 없었다. 넷째, 마이봄샘 기능이상이 SANDE 점수에 미치는 영향을 반영하지 못했다. 다섯째, 안구건조증의 세분화된 분류에 따른 분석이 이루어지지 않았다. 여섯째, 본 연구에서 유의한 결과를 보인 눈물막파괴시간과 안구표면염색점수는 검사자의 주관에 들어가기 쉬워, 객관성이 다소 떨어진다. 그러나 비교적 많은 환자를 대상으로 다양한 방법을 통해 SANDE 점수와 안구건조증 소견과의 관계를 분석하였다는 점, 1명의 검사자를 통해 눈물막파괴시간과 안구표면염색검사가 수행되었기 때문에 검

사 결과가 일관적일 수 있다는 점을 장점으로 꼽을 수 있다.

결론적으로, SANDE 설문을 통한 안구건조증의 증상 점수는 눈물막파괴시간 및 안구표면염색점수와 연관성을 보였으나, 그 외 다른 안구건조증 소견들과 큰 관련성을 보이지 않았다. 각각의 눈물막파괴시간 또는 안구표면염색점수 수치보다는 어느 정도의 컷오프 값(cut-off value, TBUT \geq 6 초, OSS \geq 3)을 넘어야 안구건조증의 완화 및 악화를 분명하게 대변할 수 있을 것으로 생각해 볼 수 있다. 또한 SANDE 설문은 다른 안구건조증 설문과 마찬가지로 안구건조증의 증상과 소견의 불일치를 보이는 제한점이 있지만, 기존 설문들에 비해 질문이 간결하고 직관적이기 때문에 바쁜 우리나라 진료 현실에서 빠른 시간 안에 환자의 답변을 받을 수 있는 좋은 설문 도구라고 생각한다. 이러한 SANDE의 특징은 증상 평가가 타 설문에 비해 시각의 질 저하와 이물감, 시립 등의 불편감에 대한 구분을 세밀하게 하지 못하는 단점이 있기도 하다. 하지만 본 연구에서 SANDE가 TBUT 및 OSS와 특정 컷오프 값에서 통계적 유의성을 보이고 타 설문들이 SANDE와 마찬가지로 증상과 소견 불일치를 보이기 때문에 진료 현장이나 임상시험에 충분히 적용 가능하다고 생각한다. 앞으로 저자들은 SANDE, OSDI 그리고 현재 여러 안구건조증 신약 임상시험에 사용되고 있는 ocular discomfort score 간 비교 분석 연구를 진행할 예정이다. 또한 안구건조증의 증상을 잘 대표할 수 있는 생물표지자(biomarker)의 개발이 절실히 필요할 것으로 보인다.

REFERENCES

- Craig JP, Nelson JD, Azar DT, et al. The TFOS dry eye workshop II: executive summary. *Ocul Surf* 2017 Aug 8. doi: 10.1016/j.jtos.2017.08.003. [Epub ahead of print]
- Amparo F, Schaumberg DA, Dana R. Comparison of two questionnaires for dry eye symptom assessment: the ocular surface disease index and the symptom assessment in dry eye. *Ophthalmology* 2015;122:1498-503.
- Ozcura F, Aydin S, Helvaci MR. Ocular surface disease index for the diagnosis of dry eye syndrome. *Ocul Immunol Inflamm* 2007; 15:389-93.
- Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea* 2004;23:762-70.
- Finis D, Pischel N, König C, et al. Comparison of the OSDI and SPEED questionnaires for the evaluation of dry eye disease in clinical routine. *Ophthalmologie* 2014;111:1050-6.
- Gupta PK, Drinkwater OJ, VanDusen KW, et al. Prevalence of ocular surface dysfunction in patients presenting for cataract surgery evaluation. *J Cataract Refract Surg* 2018;44:1090-6.
- 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.
- 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.
- 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.
- Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, et al. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4309-15.
- Tsubota K, Yokoi N, Watanabe H, et al. A new perspective on dry eye classification: proposal by the Asia dry eye society. *Eye Contact Lens* 2020;46 Suppl 1:S2-13.
- The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the international dry eye workshop. *Ocul Surf* 2007;5:75-92.
- 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.
- Kim JA, Lee SH. Association between dry eye questionnaires and dry eye sign in meibomian gland dysfunction. *J Korean Ophthalmol Soc* 2020;61:138-45.
- Ryu KJ, Kim S, Kim MK, et al. Short-term therapeutic effects of topical corticosteroids on refractory dry eye disease: clinical usefulness of matrix metalloproteinase 9 testing as a response prediction marker. *Clin Ophthalmol* 2021;15:759-67.
- Nøland ST, Badian RA, Utheim TP, et al. Sex and age differences in symptoms and signs of dry eye disease in a Norwegian cohort of patients. *Ocul Surf* 2021;19:68-73.
- Vehof J, NS Smitt-Kamminga, Nibourg SA, Hammond CJ. Sex differences in clinical characteristics of dry eye disease. *Ocul Surf* 2018;16:242-8.
- Kim M, Kim HS, Na KS. Correlation between tear osmolarity and other ocular surface parameters in primary sjögren's syndrome. *Korean J Ophthalmol* 2017;31:25-31.
- Versura P, Giannaccare G, Campos EC. Sex-steroid imbalance in females and dry eye. *Curr Eye Res* 2015;40:162-75.
- Schein OD, Tielsch JM, Munõz B, et al. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly. A population-based perspective. *Ophthalmology* 1997;104:1395-401.
- Yoon DY, Kim JH, Jeon HS, et al. Correlations between tear osmolarity and ocular and systemic parameters in primary Sjögren's syndrome. *J Korean Ophthalmol Soc* 2017;58:903-10.
- Sullivan BD, Crews LA, Messmer EM, et al. Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications. *Acta Ophthalmol* 2014;92: 161-6.
- Pult H, Purslow C, Murphy PJ. The relationship between clinical signs and dry eye symptoms. *Eye (Lond)* 2011;25:502-10.
- Ünlü C, Güney E, Akçay Bİ, et al. Comparison of ocular-surface disease index questionnaire, tearfilm break-up time, and Schirmer tests for the evaluation of the tearfilm in computer users with and without dry-eye symptomatology. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1303-6.

= 국문초록 =

Symptom Assessment in Dry Eye 설문을 통한 증상 점수와 안구건조증 검사들 사이의 관계 분석

목적: 안구건조증 환자의 SANDE 증상 점수 양상을 탐색하고, 안구건조증 검사들 사이의 관계를 분석하고자 했다.

대상과 방법: 안구건조증 환자 173명을 후향적 분석했다. 환자의 SANDE 점수, 자가면역질환 및 안수술 병력을 조사하고, 쉬르머검사, 눈물막파괴시간, 안구표면염색점수, 눈물 오스몰농도, 눈물 MMP-9 검사를 시행했다. 이를 토대로 SANDE 점수 분포와 안구건조증 소견들에 따른 SANDE 점수 분포 변화 및 상관관계를 분석했다. 특히 눈물막파괴시간(<5/≥5), 안구표면염색점수(<3/≥3)로 구분해 비교했다.

결과: 환자들의 평균 SANDE 점수는 52.6 ± 28.1 점이었다. 안구표면염색점수가 3점 이상 군에서 3점 미만 군보다 SANDE 점수가 높았고($79.1 \pm 21.6/51.1 \pm 27.6$, $p=0.030$), 눈물막파괴시간이 5초 이상 군에서 5초 미만 군보다 SANDE 점수가 낮았다($47.2 \pm 25.6/55.6 \pm 29.0$, $p=0.050$). 또한 눈물막파괴시간은 SANDE 점수와 음의 상관관계, 안구표면염색점수는 SANDE 점수와 양의 상관 경향을 보였다($R=-0.151/0.111$, $p=0.024/0.073$). 안구표면염색점수가 0, 1, 2, 3인 세부군으로 구분했을 때, 점수 증가에 따라 SANDE 점수도 증가하는 경향을 보였다(p for trend=0.008). 타 안구건조증 소견들은 SANDE 점수와 관련성이 없었다.

결론: SANDE 설문을 통한 안구건조증 증상 점수는 눈물막파괴시간 및 안구표면염색점수와 관련성을 보였으나, 증상 및 소견 간 불일 치가 뚜렷했다.

〈대한안과학회지 2022;63(3):228-235〉

김하람 / Haram Kim

가천대학교 의과대학 길병원 안과학교실
Department of Ophthalmology, Gachon
University Gil Medical Center, Gachon
University College of Medicine

