

발간등록번호
안내서-0129-03

청림[·]한[·]세상

건강기능식품 기능성 평가 가이드(안) [민원인 안내서]

- 눈 건강 관련 -

2026. 5.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

지침서 · 안내서 제 · 개정 점검표

명칭

건강기능식품 기능성 평가 가이드
(는 건강 관련)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서 · 안내서 중 동일 · 유사한 내용의 지침서 · 안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서 · 안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서 · 안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 : _____)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법 · 시행령 · 시행규칙) 또는 행정규칙(고시 · 훈령 · 예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시 · 명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서 · 안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서 · 안내서 구분	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞ 지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 대내외적으로 법령 또는 고시 · 훈령 · 예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞ 안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설 · 강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
<p>상기 사항에 대하여 확인하였음.</p> <p style="font-size: 1.2em; margin: 10px 0;">2026년 5 월 일</p> <p style="text-align: right; margin: 0;"> 담당자 확 인(부서장) 한 규 홍 </p>		

이 안내서는 건강기능식품 기능성 원료 평가에 대하여 이해를 돕고자, 현재의 과학기술 수준에서 일반적인 사항과 시험방법 등이 제시된 참고자료이며, 질병에 관련된 내용이 포함되는 경우 기능성에 대한 전반적인 이해를 돕기 위한 것이지, 질병의 치료 및 예방을 목적으로 기능성을 설명하는 것은 아닙니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2026년 5월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 식품위해평가부 영양기능연구과로 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-4409

팩스번호: 043-719-4420

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	B1-2015-1-006	2015.12.	제정
2	안내서-0129-01	2017.6.1.	「식약처 지침서등의 관리에 관한 규정」에 따른 등록번호 일괄 정비 (규제개혁담당관실-3761호, 2017.5.16.)
3	안내서-0129-02	2020.9.	개정 (기능성 시험방법 등 업데이트)
4	안내서-0129-03	2026.5	개정 (용어, 설명, 바이오마커 등 수정)

목차

* 건강기능식품의 기능성 개요	1
* 약어	3
I. 서론	4
II. 일반적 사항	4
1. 개요	4
2. 보건학적 중요성	24
III. 기능성 시험 방법	26
1. 바이오마커의 선정	26
2. 주요 바이오마커의 측정 방법	27
3. 시험 설계시 고려사항	42
IV. 참고문헌	53

건강기능식품의 기능성 개요_는 관련

□ 기능성 정의

건강기능식품법률 제3조(정의) : 기능성이란 인체의 구조와 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건 용도에 유용한 효과를 얻는 것을 말한다.

□ 기능성 구분

건강기능식품의 기능성은 3가지로 구분할 수 있다.

○ 건강기능식품의 기능성 구분

기능성 구분	기능성 내용	기능성을 가진 원료 또는 성분
영양소 기능	인체의 정상적인 기능이나 생물학적 활동에 대한 영양소의 생리학적 작용	영양소
생리활성 기능	인체의 정상기능이나 생물학적 활동에 특별한 효과가 있어 건강상의 기여나 기능 향상 또는 건강유지.개선을 나타내는 기능	기능성 원료
질병발생 위험감소 기능	질병의 발생 또는 건강상태의 위험감소와 관련한 기능	

□ 건강기능식품 기능성 원료의 기능성 내용과 인정기준

건강기능식품 기능성 원료의 기능성 내용과 인정기준은 다음과 같다.

○ 건강기능식품 기능성 원료의 기능성 내용과 인정기준

구분	기능성 내용	인정기준
질병발생 위험 감소 기능 ¹⁾	○○발생위험 감소에 도움을 줌	기반연구 자료를 통해 생리학적인 효과 또는 기전이 명확하게 입증되어야 하고 일관성 있는 바이오마커의 개선효과가 다수의 인체적용시험(RCT)에서 확보되어야 함 ※ 질병 관련 바이오마커의 확인
생리활성 기능 ²⁾	○○에 도움을 줄 수 있음	기반연구 자료를 통해 가능성 있는 생리학적인 효과 또는 기전을 추측할 수 있어야 하고 일관성 있는 바이오마커의 개선효과가 최소 1건 이상의 인체적용시험(RCT)에서 확보되어야 함(추측 제안기전과 관련한 바이오마커가 기반연구시험과 인체적용시험에서 일관성 있게 확인되어야 함) ※ 생리활성 관련 바이오마커의 확인

- 1) 제출된 기능성 자료가 질병의 발생 위험 감소를 나타내며, 확보된 과학적 근거 자료의 수준이 상당한 과학적 합의(Significant Scientific Agreement)에 이를 수 있을 정도로 높을 경우 인정. 상당한 과학적 합의(Significant Scientific Agreement)란 성분 또는 원료와 건강효과 간의 상관성이 새로운 과학에 의해 뒤집어지지 않을 정도의 수준으로 관련 분야의 전문가들에 의한 만장일치에 가까운 합의 수준을 말함
- 2) 제출된 기능성 자료가 인체의 정상기능이나 생물학적 활동에 특별한 효과가 있어 건강상의 기여나 기능향상 또는 건강유지.개선을 나타내는 경우 인정

약어

A2E	N-retinylidene-N-retinylethanolamine
ADDE	Aqueous deficiency dry eye
AMD	Age-related macular degeneration
BCVA	Best Corrected Visual Acuity
BRB	Blood-Retina Barrier
CNV	Choroidal Neovascularization
EDE	Evaporative dry eye
FGF	Fibroblast growth factor
MGD	Meibomian gland dysfunction
MPOD	Macular pigment optical density
OCT	Optical coherence tomography
ONL	Outer nuclear layer
OSDI	Ocular surface disease index
oxLDL	Oxidized low density lipoprotein
RI	Resistance index
RPE	Retinal pigment epithelium
TAO	Thyroid associated ophthalmopathy
TBUT	Tear film break-up time
TEM	Transmission electron microscope
VAS	Visual analogue scale
VEGF	Vascular endothelial growth factor

I. 서론

이 가이드라인은 건강기능식품 기능성원료를 개발하는 연구자 및 영업자에게 식품의약품안전처의 기능성(눈 건강 관련)에 대한 바이오마커 등의 정보를 제공함으로써 산업체의 기능성 원료 연구개발에 적정을 기하고 효율성을 높이고자 작성되었다.

II 일반적 사항

1. 개요

가. 눈의 구조와 기능

(1) 눈의 구조

안구의 크기는 성인의 경우 대략 직경 24 mm 정도이고, 용적은 6.5 cc 정도로 유리구슬보다 크고 탁구공(40 mm)보다는 작다. 눈은 외막, 중막, 내막, 내용물로 구성되어 있다. 외막은 공막과 각막으로 형성되어 있고, 중막은 홍채와 섬모체, 맥락막으로 구성되어 있으며 많은 혈관과 색소를 함유하고 있다. 흔히 망막이라고 말하는 내막은 총 10층으로 구성되어 있고, 광수용체가 존재하여 빛을 감지하며, 수정체를 통하여 굴절된 입사광이 한 점에 모여 초점을 맺는 부분을 말한다. 안구의 내용물로는, 수정체, 초자체 (혹은 유리체)와 방수액으로 구성된다.

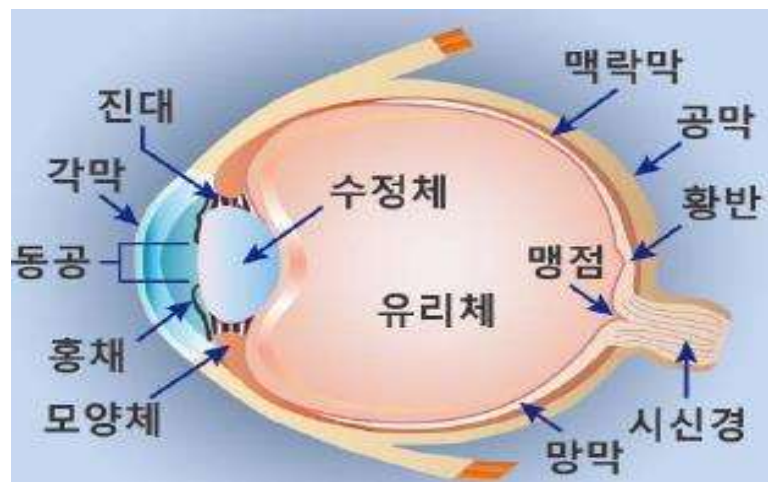


그림 1. 눈의 구조 및 명칭

[출처: 교육과학기술부, 21세기 프론티어 생체기능사업단 2011]

(2) 눈의 부위별 기능

(가) 각막(Cornea)

각막은 안구 중앙에 있는 투명한 막으로 중심부의 두께는 약 0.5-0.7 mm 가로 12 mm, 세로 11 mm인 타원형이며, 다섯 개의 층으로 이루어진 조직이다. 앞쪽에서부터 상피, 보우만막(Bowman's membrane), 각막실질, 데스메막(Descemet's membrane), 내피의 순으로 되어 있다. 안구를 보호하는 방어막의 역할과 광선을 굴절시켜 망막에 도달시키는 창 의 역할을 하는 안구 외막의 앞쪽 1/6을 차지하는 투명한 무혈관 조직으로서, 각막의 기능은 안구를 보호하는 방어막의 역할과 광선을 굴절시켜 망막에 도달시키며 각막이 손상되어 시력을 상실하였을 때 각막이식수술이 가능한 조직이다.

(나) 공막(Sclera)

안구 외막의 뒷부분 5/6를 차지하는 불투명한 흰 섬유조직으로 안구의 형태를 유지하게 한다.

(다) 홍채(Iris)

홍채는 눈의 수정체와 각막·안방수 사이에 존재하는 체내기관이다. 직경은 약 11 mm 정도이며 동공의 개폐를 조절하는 근육으로 구성되어 있다. 홍채의 중앙에는 구멍이 나 있으며 이곳을 동공이라 한다. 동공을 통하여 눈 속으로 광선이 들어가며, 홍채는 눈으로 들어가는 광선의 양을 조절하는 카메라의 조리개 역할을 한다.

(라) 수정체(Lens)

각막과 함께 눈의 주된 굴절기관이며 카메라의 렌즈에 해당한다. 탄력성이 있어 섬모체근육의 수축으로 섬모체소대가 이완되면 조금 더 통통한 둥근 모양이 되어 굴절력이 증가된다. 이러한 일련의 변화를 조절이라고 하며, 거리에 따라 물체를 선명하게 볼 수 있게 한다. 나이가 들면서 수정체는 탄력성을 소실하게 되며 45세 전후가 되면 아무리 모양체 근육이 수축하여도 수정체는 더 이상 굴절력을 증가시킬 수 없게 되어 근거리를 보기 위해서는 돋보기가 필요하게 되는데 이를 노안이라고 한다.

(마) 섬모체(Ciliary body) 혹은 모양체

수정체를 고정하고 조절하는 기능을 하고, 섬모체근을 수축하고 이완함으로써 수정체의 곡률을 변화시킨다. 즉 섬모체근이 수축하면 수정체를 고정하는 섬모체소대가 늘어지고 수정체가

두꺼워져 가까운 것에 초점이 맞고, 섬모체근이 이완하면 반대 현상으로 수정체가 얇아져 멀리 있는 물체에 초점이 맞춰진다. 섬모체로 수정체의 두께를 조절함으로써 원근에 대한 초점을 맞춘다. 또한, 섬모체 내의 섬모체 돌기는 안구 내 방수를 생성하고 배출하는 기능을 한다. 방수는 안구의 일정한 안압을 유지하여 안구가 찌그러지지 않도록 한다. 섬모체는 안압을 유지해주는 방수를 생성하여 안구에 필요한 영양을 공급하고 섬모체근의 신축성은 수정체의 굴절력을 조절한다.

(바) 섬모체 소대(Zinn's zonule)

섬모체와 수정체에 연결되어 있는 섬유형 조직으로, 섬모체와 수축/이완을 조절해 시야의 초점을 잡는 역할을 하는 조직을 말하며, 섬모소체, 모양소체, 현인대라고도 한다.

(사) 맥락막(Choroid)

망막과 공막 사이에 위치하는 혈관조직으로 눈에 혈액과 영양을 공급하는 역할을 한다. 색소가 풍부한 조직이기 때문에 눈 속을 암실로 만들어 주는 역할도 한다.

(아) 망막(Retina)

맥락막 내면을 덮고 있는 신경조직으로 빛을 감지하여 시신경으로 전달하는 곳이며 카메라의 필름에 해당한다. 망막에는 원뿔세포(cone cell)와 막대세포(rod cell) 두 가지 광수용세포(시세포, photoreceptor)가 분포되어 있으며 이들 광수용세포는 감각신경망막의 광감작 단백질인 옵신(opsin)을 가지고 있다. 원뿔세포는 망막의 중심부에 밀집되어 있고 비교적 밝은 빛에 작용하여 물체의 색상과 형태를 선명하게 감지할 수 있으며, 막대세포는 어두운 곳에서 작용하며 물체의 형태만을 어렵듯이 감지한다.

(자) 유리체(Vitreous body)

투명하고 혈관이 없는 겔(gel) 조직으로 안구 용적 및 무게의 2/3를 차지하며 안구의 충격을 완충한다.

(차) 황반(Macula)

눈의 안쪽 망막의 중심부에 위치한 신경조직이 황반이며, 광수용세포 중 원뿔세포가 밀집되어 있고 물체의 상이 맺히는 곳이므로 시력 기능에 중요한 역할을 담당하고, 빛이 초점을 맺는 부위이다. 이 부분은 안구의 뒷부분에 넓게 위치한 망막의 한가운데에서 시각 정보를 받아들여 대뇌로 보내주고, 사물을 인식할 수 있도록 한다. 사물의 명암, 색, 형태를 감지한다.

(카) 맹점(Blind spot)

눈에서 시신경이 망막을 통과하여 뇌로 들어가는 곳이며, 시신경 유두라고도 한다. 시각 세포가 없어 물체의 상이 맺히지 않기 때문에 시각적 기능은 없는 부분이다.

나. 주요 눈 건강관련 지표

(1) 황반변성

눈 속에는 시력에 중요한 역할을 하는 망막이라는 신경조직이 있는데, 이는 카메라의 필름에 해당하는 신경조직으로 그 중심부를 황반이라 부른다. 망막의 다른 부위보다 노란색을 띠고 있다고 해서 붙여진 이름이다. 이 곳에는 빛 자극에 반응하는 중요한 세포가 밀집되어 있어서 가장 좋은 시기능을 가지고 있으며, 우리가 흔히 시력이 1.0이니 0.8이니 하는 말은 이 황반의 기능에 의존하는 시기능의 정도를 숫자로 표현하는 것이다. 그러나 노화가 진행되면서 황반에 노폐물이 축적되거나 위축 또는 신생혈관의 출현에 의한 부종과 출혈이 나타나기도 하는데 점점 나빠져서 결국은 실명에 이르기도 한다. 이 질환은 특히 50세 이상의 노년층에서 주로 발생하여 연령관련황반변성(Age-related Macular Degeneration, AMD)이라 부르고 있다.

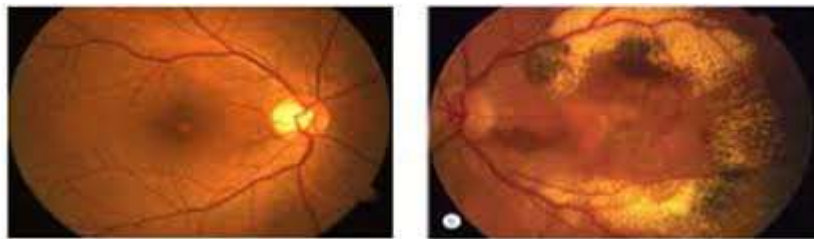


그림 2. 정상과(왼쪽) 황반변성(오른쪽, 출혈과 삼출물이 분포됨(화살표))

[출처: 대한안과학회]



그림 3. 황반변성으로 인한 중심시력의 변형(처음에는 사물의 중심이 휘어져 보이다가 결국에는 중심암점이 생기게 됨)을 나타낸 예

[출처: 한국망막학회]

연령관련황반변성(AMD)은 건성과 습성의 두 가지 형태가 있다. 건성 황반변성은 망막색소상피(Retinal pigment epithelium, RPE)아래에 노폐물(드루젠, drusen)이 축적되거나, 또는 그로 인해 RPE 기능이 저하되는 양상으로 나타난다. RPE는 망막의 영양 공급과 폐기물 제거에 핵심 역할을 하며, 정상 망막에서는 광수용체의 외절(Rod outer segments)을 포식하여 나온 포식소체(phagosome)를 리소솜(lysosome)이 분해하여 제거한다. 이 과정에서 생성되는 리포푸신(lipofuscin)은 정상에서는 일정량만 존재하며 과도하게 축적되지 않는다. 즉, 건강한 RPE에서는 포식-분해-청소 과정이 균형을 이루기 때문에 드루젠의 형성은 거의 없다.

반면에, 노화된 RPE에서는 포식 기능이 감소하고 리소솜 효율이 떨어져 포식소체와 소기관 잔해(autophagic material)가 제거되지 못한다. 이로 인해 RPE 세포 내에 리포푸신이 과도하게 축적되고, 세포 외부 즉 부르크막(Bruch's membrane) 위에 드루젠이 형성된다. 특히, 황반변성 환자에서는 자가포식 활성 저하가 더 뚜렷하게 나타나 리소솜-포식소체 융합과정이 저해되고, 분해되지 못한 물질들이 RPE에 남게 된다. 결과적으로 리포푸신 축적이 높아지고, 부르크막 위에는 드루젠 침착이 증가하여 RPE 기능이 더욱 떨어지게 된다.

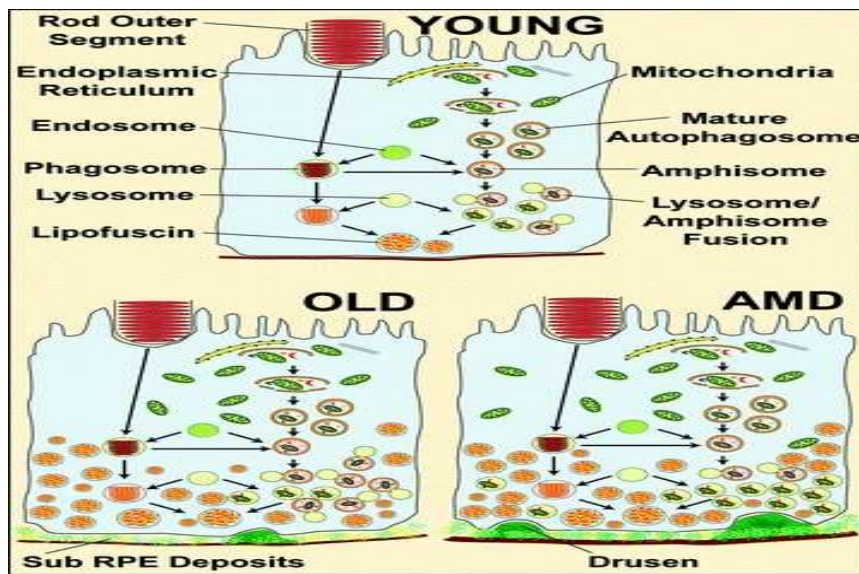


그림 6. 망막색소상피세포의 자가포식기능에 따른 드루젠 생성
출처: LaVail et al. Retinal degenerative diseases. vol, 723, 2011]

건성 황반변성은 급작스러운 시력상실을 유발하지는 않지만, 만성적인 시력감소를 유발하고 습성 형태로 발전할 수 있다. 두 가지 형태의 황반변성 모두에서 황반에 있는 시세포가 서서히 파괴되기 때문에 시간이 지날수록 황반의 기능이 떨어지고 중심부 시력이 감소하기 시작한다. 처음에는 한쪽 눈에서만 생길 수 있는데 나머지 눈도 영향을 받는 경우가 많다.

습성 황반변성은 황반 밑에서 비정상적인 혈관(맥락막신생혈관)이 자라는 경우를 말한다. 맥락막은 대부분 혈관층으로 구성되어 있는데 이는 망막층에 영양물질을 공급하고 망막세포에서

나오는 대사물질을 제거하는 역할을 한다. 그러나 노화 등의 원인으로 인해 맥락막의 혈관이 망막세포 부분까지 뚫고 시신경세포 부분까지 비정상적으로 증식하는 경우가 있는데, 이 때의 비정상적인 혈관들을 맥락막신생혈관이라고 한다. 신생혈관은 조직으로부터 신생혈관 유도인자(vascular endothelial growth factor: VEGF, fibroblast growth factor: FGF 등)가 발현되어 기존의 혈관으로부터 미세 혈관이 자라나 생긴다. 이 맥락막신생혈관은 쉽게 파열되어 황반부에 삼출물, 출혈이 발생하게 된다. 황반의 파괴는 비교적 빠르게 일어나 중심시력이 급속히 나빠지는 경우가 많으며 결국 실명을 초래한다.

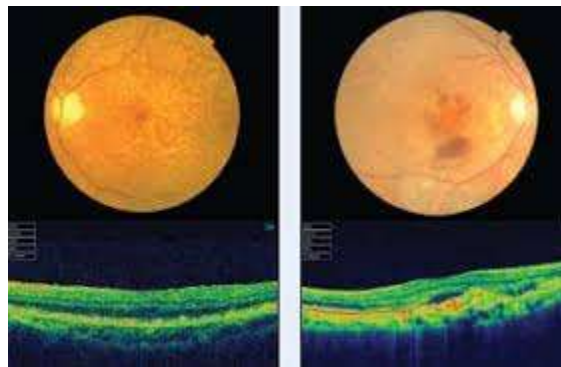


그림 4. 황반변성의 종류[건성황반변성과(왼쪽) 습성황반변성(오른쪽)] ; 왼쪽 안저 사진에는 황반부 중심부에 흰색 침착물(드루젠)이 보이고 오른쪽 안저 사진에는 황반부의 출혈이 보임.

안저 사진 아래는 빛간섭 단층촬영 사진으로 손상된 황반부의 단면을 보여줌

[출처: 대한안과학회]

(가) 황반변성의 발병 위험인자

황반변성의 발병 위험인자로는 일반적으로 나이, 흡연, 성별, 유전, 혈압 등이 있다. 황반변성은 연령이 증가함에 따라 급격히 증가하고, 성별에 의한 발병의 차이는 대개 남성보다 여성의 발병률이 높다고 보고되고 있다. 고혈압 환자와 흡연자에게서 황반변성의 발생 위험도가 더 높다.

또한, 망막의 중심에 해당하는 황반은 밝은 빛에 노출되고 있고 뇌신경 조직보다 두 배 이상 높은 대사활동으로 인해 산화적 스트레스의 위험성이 높고, 이로 인한 만성염증이 유도되는 상황이 빈번하다. 지속적인 염증은 자가 항체와 면역복합체의 형성을 유발하여 드루젠 및 맥락막신생혈관을 유발하고, 맥락막의 대식세포 침투를 유발하여 맥락막신생혈관을 용이하게 한다. 실제로 항산화제와 루테인 섭취가 많은 사람에게서 섭취가 부족한 사람들에 비해 황반변성이 발생 비율이 유의하게 낮은 것으로 보고된다. 오메가-3 지방산의 경우 AMD의 위험성을 38%까지 낮추는 것으로 보고되었고, 오메가-3 유리 지방산의 혈장 농도가 높을수록 황반색소광학밀도가 높다는 보고가 있으며, 이는 망막에서 오메가-3의 항염증 작용으로 인한 것으로 추정하고 있다.

(나) 증상

사물의 형태를 구별하는 능력이 떨어지고, 욱실의 타일이나 중앙선 등 선이 휘어져 보이는 증상이 나타난다. 이와 유사하게 책이나 신문을 읽을 때 글자에 공백이 생기고, 사물의 가운데가 검거나 빈 부분이 있는 것으로 인식된다. 그 외 물체가 찌그러져 보이거나, 대비감(색 및 명암을 구별하는 능력)이 떨어지고, 시야의 중심에 검은 점처럼 가리는 중심암점이 생기게 된다.

(다) 자가진단법

간단하게 암슬러 격자와 같은 자가진단기구를 이용할 수 있다. 한 눈을 가리고 한 눈씩 중앙에 위치한 검은 점을 보면서 격자무늬 선이 겹치거나 휘어져 보이는 경우, 또는 선이 보이지 않는다면 황반변성을 의심할 수 있다.

- 왼쪽 작은 네모칸이 모두 같은 크기로 보이지 않는다.
- 비어있거나, 비틀려지거나, 희미한 부분이 있다.
- 선이 물결 모양으로 굽이쳐 보이거나 끊어져 보인다.
- 중간중간에 검은 점이 가려 보인다.

(이중 하나라도 해당되면 황반변성을 의심해 볼 수 있다.)

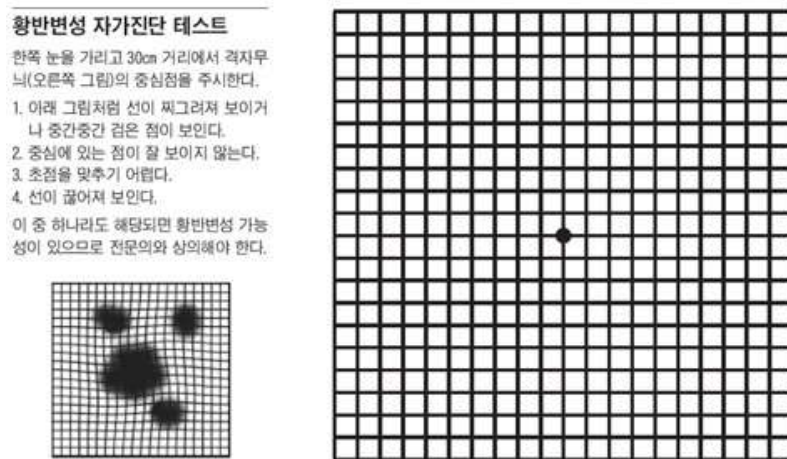


그림 5. 황반변성 자가 진단법

[출처: 대한의학회]

(라) 황반변성의 단계별 진행에 따른 드루젠의 변화

노화에 따른 환경 스트레스의 축적은 산화성 스트레스와 염증을 유발하여 망막색소상피세포의 기능 이상과 사멸을 유발한다. 이러한 망막색소상피세포의 변성이 황반변성의 중심적인 병리이며 특징적으로 안저 검사 시 망막에 노란색의 드루젠(drusen)이 관찰된다. 드루젠은 망막색

소상피세포와 부르크 막의 안쪽 아교질 사이에 노폐물이 축적되는 것으로 황반변성은 드루젠의 개수와 크기 색소이상 등 징후에 따라 초기, 중기, 후기로 구분되며 후기로 진행되면 건성과 습성으로 나눌 수 있다. 건성 황반변성은 광범위한 부위에 큰 드루젠이 침범하여 색소이상, 망막색소상피세포의 소실과 이로 인한 시세포 소실이 특징적이며 망막색소상피세포에 패치 모양의 위축이 심해지면 지도모양 위축(geographic atrophy)이 발생하여 세포소실로 시력이 감퇴한다. 습성 황반변성은 망막색소상피세포의 박리와 맥락막신생혈관이 특징적이다. 맥락막신생혈관이 형성되면, 혈액과 지질 체액의 유출을 일으켜 섬유성 반흔을 형성하고, 출혈, 부종이 발생한다.

(마) 드루젠의 분류

드루젠은 보통 크기에 따라 분류한다. Small drusen은 63 μm 미만, intermediate drusen은 64~124 μm 그리고 large drusen은 125 μm 이상 등으로 구분하지만 직접 크기를 잴 수 없는 한계로 125 μm 의 두께를 가지고 있는 망막혈관 중 시신경 근처 망막정맥의 두께와 드루젠의 크기를 비교하여 종류를 구분한다.

드루젠의 크기 말고 경계의 명확도에 따라서 구분하기도 한다. 드루젠의 경계선이 명확하게 보이는 경성 드루젠(hard drusen), 경계선이 모호하게 보이는 연성 드루젠(soft drusen), 경계선이 뚜렷하지 않고 그물망처럼 얽혀 있는 형태의 망상형 드루젠(reticular drusen) 등으로 구분할 수 있다.

드루젠은 크기가 클수록, 그리고 연성 드루젠과 망상형 드루젠이 경성 드루젠에 비해 후기 황반변성으로 진행할 가능성이 높기 때문에 드루젠의 분류는 시력 예후 예측에 있어 중요하다.

단계	드루젠의 수와 크기	기타 이상 징후	관리
정상 노화	드루젠이 없거나, 몇 개의 작은 드루젠($<63 \mu\text{m}$)이 한쪽 눈/양쪽 눈에 있거나, 한쪽 눈에 중간 크기의 드루젠 존재	색소 이상 징후 없음	-
초기 AMD	몇 개의 중간 크기($63\sim 125 \mu\text{m}$) 드루젠이 한쪽 눈이나 양쪽 눈에 존재	색소 이상	식이 및 생활습관 조절
중기 AMD	양쪽 눈에 광범위한 중간 크기 드루젠 혹은 한쪽 눈에 최소 1개의 드루젠 존재	황반을 침범하지 않은 지도모양 위축	
후기 건성 AMD	양쪽 눈에 큰 드루젠($>125 \mu\text{m}$) 혹은 광범위한 중간 크기 드루젠 존재	황반을 침범한 지도모양 위축	생활습관 조절, 항산화 보충제
후기 습성 AMD	양쪽 눈의 중심와(fovea)에 광범위한 큰 드루젠이나 출혈, 반흔 존재	맥락막 신생혈관(CNV), 체액 유출, 망막색소상피 박리 등	항VEGF 치료, 레이저 치료

표 1. 나이관련황반변성(AMD)의 단계별 진행
[출처: Open Ophthalmol J, 2019]

(바) 황반변성 조절 기전

1) 리포푸신(Lipofuscin) 축적 억제

망막색소상피(RPE) 내 리포푸신의 침착은 연령관련황반변성(AMD)의 주요 원인으로 알려져 있다. 리포푸신은 미세한 황갈색의 색소를 의미하는데, 지방질을 많이 함유하고 있는 소수성이어서 물을 밀어내는 성질이 있다. 망막의 신경세포가 살아가는데 꼭 필요한 산소와 에너지원의 대부분은 물에 녹아서 전달되는데, 세포 주위에 축적된 노폐물이 물을 밀어내는 성질을 가지고 있다면 신경세포에 산소와 에너지원의 공급이 어렵게 된다. 결국 황반 부위의 신경세포는 노폐물의 축적과 함께 산소 및 에너지원의 부족으로 서서히 퇴화하게 된다.

노화된 망막색소상피세포에서는 리소솜 분해 기능이 손상되고 분해되지 않은 리포푸신이 축적됨에 따라 산화적 스트레스가 증가되며 세포 내 단백질 손상이 일어난다. 망막색소상피세포 내 자가포식작용(autophagy)은 손상된 단백질과 세포 소기관 및 세포 내 찌꺼기를 포집하고 분해하는 작용을 하지만, 자가포식작용이 불충분하거나 단백질복합체의 분해가 불완전할 경우 드루젠 (lipofuscin 잔여물의 축적)을 형성하게 되고 축적된 드루젠은 황반변성의 주요 원인이 된다.

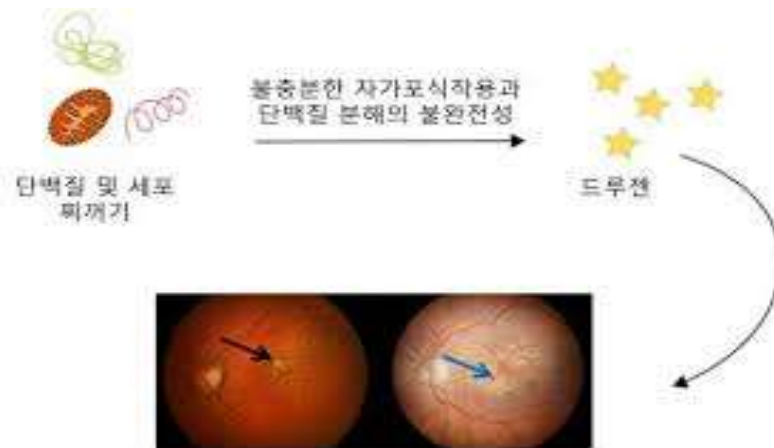


그림 7. 충분하지 않은 자가포식

[출처: Cell Biol toxicol. (33)113-128, 2017]

2) A2E(N-Retinylidene-N-retinylethanolamine) 축적 및 산화 억제

황반은 시세포와 시신경세포가 밀집되어 있는 망막의 중심 부위로서 중심부 시야를 담당하고 있다. 중심부 시야를 유지하기 위해서는 시세포 즉, 광수용체 세포를 보호하여 시각신호를 전달하는 데 제한이 없어야 한다. 망막색소상피세포는 이러한 광수용체 세포의 기능을 유지하기 위해서 필수적인 세포이며, 뇌의 혈관-뇌-장벽(blood-brain-barrier, BBB)과 같은 혈관-망막-장벽(blood-retinal-barrier, BRB)을 이루는 세포이기도 하다. 따라서 망막색소상피세포의 세포생존율을 증가시키는 것이 눈 건강 유지에 도움을 줄 수 있다.

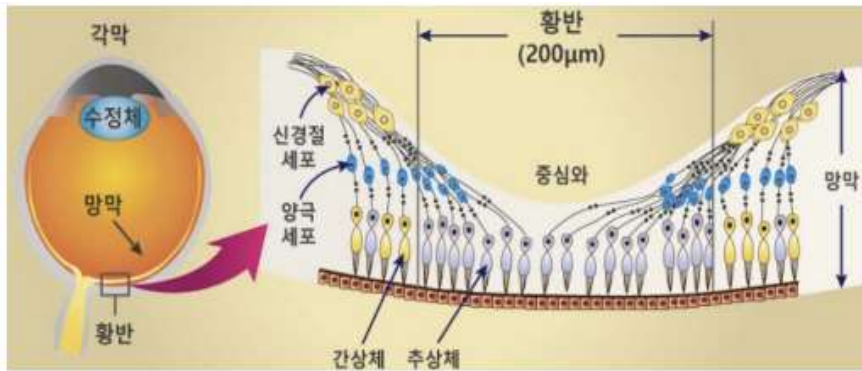


그림 8. 망막의 황반부

[출처: 교육과학기술부 보도자료 (2011. 04. 12)]

AMD는 50세 이상에서 발생하는 시력상실의 주된 원인질환이며, AMD의 초기 진행이 망막 색소상피세포의 사멸과 관련이 있다는 선행보고들이 있다. 망막색소상피세포가 나이가 들어감에 따라 그 기능이 점점 저하되게 되고, 그에 따라 세포 내에서 대사 후의 부산물인 “A2E(N-retinyl-N-retinylidene ethanlamine)”라고 불리는 분자가 망막색소상피세포 내에서 배출되지 않고 축적되게 된다. 리포푸신(lipofuscin)의 주요 발색단 가운데 하나인 A2E 분자는 여러 활성 산소종 중 특히, singlet oxygen에 의해 예폭시화 된다고 알려져 있다. 또한, A2E 분자가 광자극이나 여러 가지 산화적 스트레스에 노출되게 되면 산화형태의 A2E로 전환되는데, 이러한 산화형태의 A2E 분자가 망막색소상피세포의 세포사멸을 유도한다고 알려져 있다.

A2E 분자가 망막색소상피세포 내에서 점차 축적되면, 뒤이어 산화적 스트레스 과정을 거치게 되며, 결국에는 세포사멸에 이르게 된다. 하지만 원인 물질인 A2E 분자 자체의 축적을 사전에 차단한다면 산화로 인한 위험 자체를 줄일 수 있다고 기대할 수 있다.

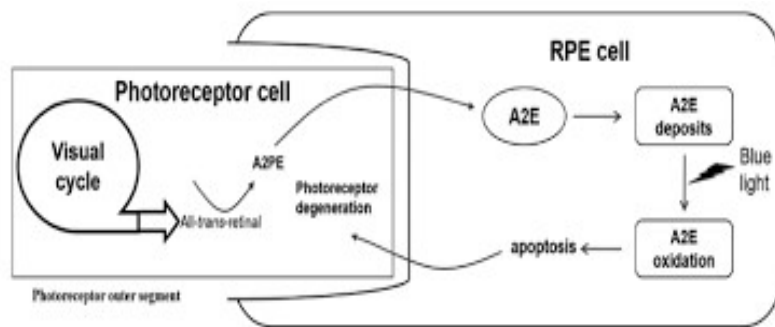


그림 9. A2E 생성 경로 및 축적 기전

[출처: Doklady Biochemistry and Biophysics (2009) 425, 98-101]

3) 광수용체 세포(Photoreceptor cell) 보호

망막, 특히 황반부위에는 빛 신호를 감지하는 광수용세포가 밀집되어 있으며, 이 세포들의 세포체는 외과립층(outer nuclear layer, ONL)에 위치한다. 광수용체는 대사활동이 매우 활발하고, 지속적으로 빛에 노출되기 때문에 산화 스트레스에 취약하다. 이러한 산화스트레스가 증가하면 광수용체의 막 구조와 미토콘드리아 기능이 손상되고, 결과적으로 세포사(apoptosis) 증가와 ONL 두께 감소를 유발하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 광수용체 세포의 산화 스트레스를 억제하고 세포 생존을 유지하는 것은 황반변성 및 시각 기능 저하 예방의 핵심이다.

4) 산화 콜레스테롤 축적 억제

망막은 높은 농도의 콜레스테롤을 필요로 하지만, 망막은 혈액으로부터 콜레스테롤을 직접 공급받지 못하므로 맥락막 혈관 근처의 브루크막에서 필요한 콜레스테롤을 직접 합성한다. 그러나 산화 스트레스가 증가하면 콜레스테롤이 산화되어 oxLDL이 생성되고, 이는 브루크막과 RPE주변에 축적되기 쉬운 형태로 변한다. RPE에는 CD36을 포함한 LDL scavenger receptor가 존재하여 oxLDL을 제거하지만, 지속적인 산화 스트레스에 노출되면 제거 능력이 감소하여 RPE 주변에 과도하게 축적된다. 이러한 축적은 대식세포 기능 장애를 유발하고, 드루젠 형성 및 RPE-브루크막 복합체의 구조적 변화를 촉진하는 것으로 알려져 있다. 따라서, oxLDL의 생성 감소, 또는 제거 촉진은 황반변성 예방 관점에서 중요한 기전이다.

5) 황반색소밀도(MPOD) 증가

황반은 망막의 중심부에 위치하며, 고해상도 시력과 색각을 담당하는 부위로 광수용체 세포(특히, 원뿔세포)가 밀집되어 있다. 이 부위에는 루테인, 지아잔틴 등 황반색소(macular pigments)가 집중적으로 분포하며, 이 색소들은 청색광(blue light)을 흡수하고 활성산소종을 제거하여 광수용체를 보호하는 역할을 한다. 황반색소밀도밀도는 황반색소의 양을 반영하는 지표로서, 산화 스트레스나 노화에 의해 감소될 수 있다.

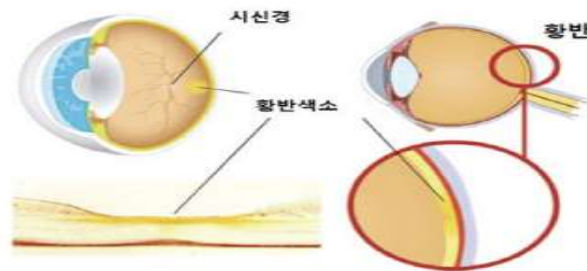


그림 10. 황반색소밀도

[출처: Ophthalmology Times Europe (2013) Jan/Feb 2-5]

(2) 안구건조증

눈의 가장 바깥 부분에 위치한 각막은 검은 눈동자에 해당하는 투명한 구조로 유리창과 같은 역할을 하는데 각막표면이 투명하지 못하면 빛이 눈으로 들어올 때 산란되므로 시력저하, 눈부심 등의 증상이 나타날 수 있다. 각막을 덮고 있는 눈물막은 물성분, 점액성분, 그리고 지방질 성분으로 구성되어 있으며 여러 가지 비타민이나 성장인자 등을 포함하고 있는데, 눈을 외부로부터 보호하고 수분을 공급할 뿐만 아니라 깨끗하고 균일한 굴절면을 유지하여 좋은 시력을 유지하는 데에도 중요한 기능을 담당하고 있다. 건성안증후군 또는 눈마름증후군이라고도 불리는 안구건조증은 눈을 촉촉하게 적셔서 부드럽고 편안한 눈 상태를 유지해 주는 눈물층에서 눈물의 절대적인 양이 감소하거나 눈물층의 구성성분의 변화로 눈물의 질에 좋지 않은 변화가 나타나 눈물층에 이상이 발생하는 것을 말한다.

(가) 눈물층의 구조

눈물은 각막 표면을 균일하게 하여 광학적으로 중요한 역할을 한다. 그리고 각막과 결막 표면에 붙은 세포의 노폐물이나 이물을 물리적으로 세척해 내고 무혈관조직인 각막에 산소와 영양을 공급해 주며, 항균작용을 한다.

1) 최하층(점액층)

눈물막의 가장 아랫부분, 즉 각막 바로 위를 덮고 있는 성분은 뮤신이다. 점액층을 구성하는 뮤신은 결막의 술잔세포에서 분비되며 점액층이라는 이름에서도 알 수 있듯이 끈적거리는 특성이 있다. 뮤신의 역할은 점액층 바로 위의 물 성분이 각막에 잘 붙어있을 수 있도록 도와준다. Vitamin A가 부족할 때 술잔세포가 소실되고, 상피세포 각질화가 되는 것으로 보아 Vitamin A가 정상적 결막 유지에 중요한 역할을 할 것으로 여겨진다.

2) 중간층(수성층)

눈물막의 중간부분이며 점액층에 의해 각막에 붙어있는 수성층은 물로 이루어져 있다. 수성층은 눈물막을 구성하는 주 요소로서 적당한 물이 각막을 잘 덮고 있어야 외부 이물질을 차단시켜주고 바람이 불어도 시리지 않는다. 또한 각막 표면 자체는 매끄럽지 않지만 물이 빈틈없이 덮어주기 때문에 매끄러워진 상태가 되어 시야가 깨끗하게 잘 보인다. 이는 까끌까끌한 유리를 통해 앞을 보면 잘 안 보이지만 매끈한 유리를 통하면 잘 보이는 것과 같은 원리이다.

3) 최상층(지방층)

눈물막의 가장 위층에는 지방층이 있다. 기름으로 이루어진 지방층이 수성층 전체를 덮어 주

면 눈물이 공기 중에 빨리 증발하지 않지 않는다. 이때 눈꺼풀에 있는 마이봄샘이란 피지선에서 기름이 분비되고, 눈을 뜨면 분비된 기름이 수성층 전체를 코팅해준다. 만성 안구건조증의 주 원인이 지방층이 제대로 형성되지 않는 것이다. 따라서 안구건조증을 예방하려면 마이봄샘이 막히지 않도록 해주어야 한다.

마이봄샘은 눈꺼풀 가장자리와 속눈썹 부위에 자리하고 있는 30~40개의 피지선을 말한다. 여기서 지방을 분비하며, 눈의 눈물샘과 더불어 눈물막을 형성하고 이물질을 제거하는 자정작용을 한다. 나이가 들거나 다른 문제가 있어 마이봄샘이 막히면 기름이 배출되지 못하고 노란 노폐물이 꼭 차게 된다. 마이봄샘이 노폐물로 막히면 ‘안검염(눈꺼풀염)’이 발생할 수 있다. 안검염이 생기면 눈물 분비량이 정상이라도 눈물이 빠르게 증발하여 안구건조증이 심해진다.

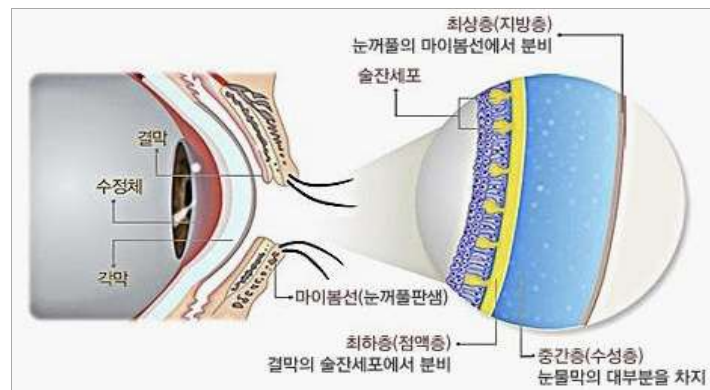


그림 11. 눈물층의 구조

[출처: 대한의학회]

(나) 안구건조증의 원인

안구건조증은 크게 눈물 생성 부족(aqueous deficiency dry eye, ADDE)에 의한 경우와 눈물 증발 증가(evaporative dry eye, EDE)에 의한 경우로 나눌 수 있다. ADDE는 염증과 더 관련이 있어서 쇼그렌증후군, 류마티스관절염, 루푸스, 당뇨 그리고 노화가 그 원인이 되어 눈물샘의 기능이 고장 나거나 약화되면서 진행하게 된다. EDE는 눈물막의 불안정성이 더 큰 원인이 되어 눈물의 분비량은 정상이지만, 증발이 과다해지는 상태를 의미한다. 주로 마이봄샘의 기능 이상, 위축이 원인이 되며 이 역시 쇼그렌증후군과도 관련이 있다. 쇼그렌증후군과 같은 자가면역질환으로 인해 몸 안에서 과도하게 생성되는 면역물질과 자가항체는 눈물샘과 마이봄샘의 기능을 억제하거나 구조를 파괴하여 ADDE, EDE를 만들게 된다. EDE는 눈물막의 불안정성으로 인해서 발생하기 때문에 눈물막 불안정(tear film instability)에 의한 안구건조증이라고도 불린다. 눈물 증발 증가의 원인은 내적인 요인과 외적인 요인에서 찾아볼 수 있다.

1) 수성 눈물 생성 부족 안구건조증

가) 쇼그렌증후군

쇼그렌증후군(Sjogren's syndrome)은 눈물샘과 침샘을 침범하는 자가면역질환으로, 류마티스관절염에 이어 두 번째로 흔한 자가면역 류마티스질환이다. 쇼그렌증후군에는 두 가지 형태가 있는데, 원발성쇼그렌증후군은 다른 연관된 전신 결체조직 질환이 없는 경우이고, 속발성 쇼그렌증후군은 류마티스관절염이나 전신홍반루푸스, 전신성 경화증, 원발성 담즙성 경화증 등의 결체조직질환과 함께 쇼그렌증후군이 나타나는 경우를 말한다.

나) 비쇼그렌증후군

비쇼그렌증후군은 눈물샘의 기능저하에 의한 수성눈물생성 부족 안구건조증에 속하나, 전신 자가면역질환이 배제된 경우가 해당된다. 원발성 눈물샘 결핍, 이차성 눈물샘 결핍, 눈물관의 폐쇄, 반사 눈물의 분비저하가 원인으로 꼽히며 가장 흔한 경우는 노화에 의한 안구건조증이다.

2) 눈물막 증발 증가 건성안

가) 내적인 요인

① 마이봄샘기능장애(MGD)

마이봄샘기능장애(meibomian gland dysfunction, MGD)는 마이봄샘의 폐쇄를 일으키며 눈물막 증발 증가 건성안의 가장 흔한 원인이다. 마이봄샘기능장애는 건성안을 일으키기도 하고 건성안에 의해 더욱 유발되기도 한다. 마이봄샘기능장애는 주로 마이봄샘의 입구가 막혀서 생기는 저분비성으로 마이봄샘의 염증과 위축을 일으켜 눈물의 불안정성을 초래한다. 그 외에 과분비성 마이봄샘기능장애도 눈물의 지방층의 장애를 일으켜 눈물막의 불안정성을 초래할 수 있다.

② 눈꺼풀의 형태 장애

갑상선안병증(Thyroid associated orbitopathy, TAO)에 의한 안구 돌출이나, 토안(lagophthalmos, 눈꺼풀을 온전하게 닫지 못하는 증상) 등에서 눈물 증발이 증가될 수 있다.

③ 눈 깜박임 횟수 감소

눈 깜박임 횟수가 줄게 되면 안구 표면의 수분 증발이 커져 건성안이 유발되는데, 장시간 비디오 스크린을 보거나, 현미경을 보는 등의 집중력을 요하는 작업을 하는 경우, 파킨슨병에서 발생한다.

나) 외적 요인

① 안구 표면 질환

알러지 결막염이나 비타민 A 부족증, 눈물의 삼투압 농도 상승, 안약 보존제인 Benzalkonium chloride이 각막 상피세포 손상과 점상상피각막염을 일으켜 안구 표면의 습윤성을 방해하게 된다.

② 콘택트렌즈 착용

렌즈 앞 눈물막이 얇아지는 시간(pre-lens tear film thinning time)이 짧을수록, 건성안 발생과 관련이 깊다.

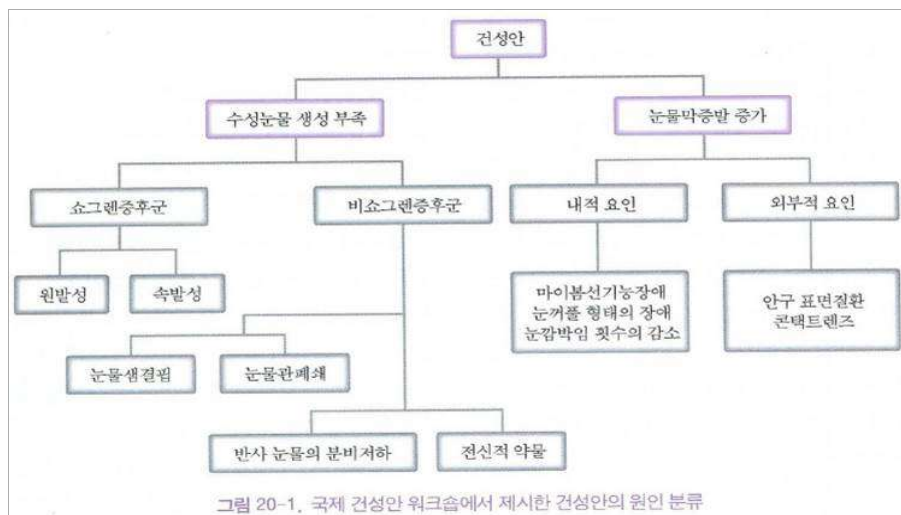


그림 12. 건성안 원인 분류

[출처: American Journal of Ophthalmology, 2011]





(다) 증상

안구건조증의 증상은 사람에 따라 매우 다양하게 나타날 수 있으며 다음과 같은 증상이 있을 때는 건성안을 먼저 의심할 수 있다.

- 눈이 뻑뻑하고 피로하며, 모래알이 구르는 듯한 이물감이나 화끈거리는 느낌이 들
- TV, 컴퓨터 혹은 독서 시에 눈이 자주 침침함
- 아침 기상 시 혹은 오후, 저녁에 심해지고 건조한 환경에서 심해짐
- 눈부심이 있거나 눈물이 왈칵 쏟아지는 듯이 많이 흐르는 현상을 보이기도 함
- 렌즈를 착용할 때 충혈이 잘 생기거나 불편감이 많아짐
- 심한 경우 각막 상피의 결손이 나타나 심한 통증을 호소함

(마) 안구건조증의 단계별 분류

눈물의 Schirmer 검사와 눈물막 파괴시간 검사 및 안구표면의 염색 검사를 종합하여 경도에서 심한 정도까지 네 단계의 grade로 나뉜다.

		Level I	Level II	Level III	Level IV
Symptoms	Ocular symptoms	Sometimes	Often	Always	Daily life limited
	Visual symptoms	Sometimes	Often	Always	Daily life limited
					
Signs ⁴⁾	Staining score ⁴⁾	<Grade I	Grade II	Grade III	>Grade IV
	TBUT	Variable	6-10 sec	1-5 sec	immediate
	Schirmer-1	Variable	<5 to ≤10 mm	<2 to ≤5 mm	<2 mm

Reproduced from Hyon JY, et al. Korean J Ophthalmol 2014;28:197-206, according to the Creative Commons license [21].
⁴⁾Positive ocular signs may include conjunctival injection, lid abnormalities (blepharitis, trichiasis, keratinization, and symblepharon), and tear film abnormalities (debris, decreased tear meniscus, and mucus clumping). However, these findings are not considered in the grading of disease severity; ⁵⁾Oxford system.

그림 14. 안구건조증의 정도

[출처: Journal of the Korean Medical Association, 2018]

(3) 눈의 피로

(가) 눈의 피로 원인

눈 피로(eye strain 또는 asthenopia)의 원인은 광범위하여 특정 범주로 국한시키기는 어려우나 일반적으로 눈의 피로는 (1) 근거리 작업 시 노안으로 인한 조절력 저하로 모양체 근육에 과부하가 가해지는 경우, (2) 건조한 환경으로 인한 안구건조증, (3) 과도한 빛 노출등으로 인해 발생한다.

눈은 근거리를 주시할 때 축동(miosis, 동공이 작아져 빛의 초점 심도를 깊게 하는 것), 모양체 근육 변화(수정체가 두꺼워짐), 눈모음(vergence, 외안근을 통해 눈이 내측으로 모아지는 것) 현상이 발생한다. 노안이나 장기간 근거리를 주시할 때 모양체 근육 변화 장애가 발생하고 이를 외안근이 보상하고자 하여 눈의 피로감이 발생하게 된다.

집중하여 근거리 작업을 하는 동안 눈깜빡임 횟수가 줄어들면서 눈물막이 유지되지 못하여 안구 표면이 건조해지고, 그로 인해 각막 및 결막에 상처가 발생하여 눈 피로감을 유발할 수 있다.

과도한 광자극은 눈의 망막상피세포에 자유라디칼(free radical)이 생성되어 안구 내 망막세포 및 수정체에 직접적인 손상을 준다. 가시광선 및 적외선보다는 주로 자외선에 의한 손상과 파장이 짧은 가시광선 영역(청색광)이 그 원인이 된다.

(나) 눈의 피로 증상

눈의 피로 증상은 흐릿함, 눈물, 충혈, 눈부심, 뻗뻗함, 이물감 등의 증상이 나타나며 심한 경우 통증 및 두통이 생기기도 한다.

(다) 눈의 피로도 조절 기전

1) 안근육 조절

안근육과 관련된 피로 조절 기전은 근육의 수축이완조절과 안구혈류량 증가가 연관이 있다. 안근육조직에서의 수축 완화는 눈 피로도에 영향을 줄 수 있으며, 시험관 시험에서 혈관평활근의 수축을 인위적으로 유도(serotonin, indomethacin, lysine acetylsalicylate, barium 등) 하여 혈관조직의 근육을 이완시키거나 수축 정도를 확인하는 방법이 있다.

안구혈류량 증가는 섬모체에 더 많은 혈액이 도달하게 하고, 섬모체 근육에 풍부한 영양 공급을 통해 눈의 피로를 개선시킬 수 있다. 안구혈류량 증가는 초음파 도플러 혈류 측정을 통해 확인할 수 있다.

2) 광각기능 조절

광각기능은 빛을 감지하기 위해 지속적인 광화학적 반응을 일으키는 기능이며, 대표적으로 로돕신(rhodopsin) 생성 능력을 말한다. 로돕신은 망막의 색소로서 시신경 전달물질로부터 빛을 받으면 레티날과 옵신으로 분해되며 이때 발생하는 에너지가 시세포를 흥분시켜 그 자극이 시신경을 통해 뇌로 전달된다. 이러한 로돕신이 지속적으로 빛을 감지하기 위해서 광화학적 반응으로 분해된 로돕신이 계속 재합성되어야 눈의 피로도를 개선시킬 수 있다. 빛에 의해 로돕신이 분해된 레티날 중 일부는 망막에서 효소작용을 거쳐 다시 로돕신을 형성하고, 일부는 간에서 로돕신으로 만들어져 망막으로 운송된다. 망막에서 분해되거나 소실되는 레티날은 색소상피세포에 저장된 비타민 A에 의해 보충된다.

3) 세포 변성 조절

맥락막신생혈관은 눈에 새로운 혈관이 생기게 되는 증상으로 각종 염증 반응이 나타나기도 한다. 이에 맥락막신생혈관 생성을 저해시키는 것은 눈의 피로를 개선하는 데 도움을 준다. A2E는 나이가 들거나 망막에 질환이 생기면 망막상피세포에 많이 축적되는 색소로서 빛의 자극에 의해 광산화되며, 그에 따라 세포막에 손상을 일으키는 물질이다. 광산화작용으로 인해 세포막 손상 시 나타나는 A2E의 양을 조절함을 통해 직접적으로는 망막색소상피와 광수용체 세포의 사멸을 억제하여 눈의 피로도를 개선시킬 수 있다.

2. 보건학적 중요성

가. 황반변성

연령관련황반변성은 비교적 고연령층의 인구에서 황반부에 드루젠, 위축성 반흔, 맥락막 신생혈관 등 다양한 형태의 변성이 생기는 질환으로, 서구에서 노인 인구의 실명을 유발하는 대표적인 질환이다. 연령관련황반변성의 자연 경과는 매우 좋지 않아 과거에는 대부분의 환자들이 심각한 시력 저하 또는 실명에까지 이르렀지만, 유리체강내 항혈관내피성장인자 주입술이 도입된 이후로는 시력을 유지할 뿐만 아니라 시력이 호전되는 경우도 있어 심각한 시력 손실을 예방하고 그 예후를 호전하게 되었다.

유병률이 증가함에 따라 연령관련황반변성의 의료비용 또한 증가하게 되는데, 치료 기간이 비교적 길고, 꾸준한 관찰을 요하는 질병 특성상 의료비용의 증가가 상당할 것임을 유추해볼 수 있다. 의료기관 이용에 따른 교통비용, 시간비용 그리고 보호자의 간병비용 등 의료비용도 증가하게 된다. 그리고 고령화 사회가 진행될수록 연령관련황반변성 질병비용도 지속적으로 더 늘어날 것이라 예측할 수 있다. 즉, 연령관련황반변성이 단순한 개인적 혹은 의학적 문제가 아니라, 사회경제적으로 중요한 문제가 될 수 있다는 것이다.

국민건강보험공단에 따르면 황반변성 환자가 최근 5년 사이 130% 급증했으며, 연평균 증가율은 23.2%로 나타났다. 60대가 가장 큰 폭으로 증가했고, 50대가 126.4%, 80세 이상이 117.6% 순으로 집계됐다. 2021년 기준 황반변성 환자의 연령대별 진료인원 구성비에 따르면, 전체 진료인원 38만 1854명 중 70대가 32.9%로 가장 많았으며, 60대 31.6%, 80세 이상이 18.6%를 차지했다.

건성 황반변성은 초기 단계에 해당하면 꾸준한 관리를 실시하고, 중-후기에는 습성 황반병으로 진행되는 단계로의 악화를 막는 것이 최선이다. 이를 위해 항산화물질(비타민, 루테인, 지아잔틴 등) 보조제 복용을 하는 것이 좋다.

<2017년~2021년 ‘황반변성’ 질환 연령별 진료인원>

(출처: 국민건강보험공단, 단위: 명,%)

구분	2017년	2018년	2019년	2020년	2021년	증감률 (‘17년 대비)	연평균 증감률
계	166,007	178,132	202,608	199,416	381,854	130.0	23.2
9세 이하	69	63	44	14	66	-4.3	-1.1
10대	201	160	156	118	280	39.3	8.6
20대	807	632	554	483	1,174	45.5	9.8
30대	1,743	1,598	1,571	1,374	2,985	71.3	14.4
40대	6,218	6,056	6,237	5,656	12,644	103.3	19.4
50대	20,899	21,599	23,227	21,638	47,323	126.4	22.7
60대	43,851	46,648	53,435	53,202	120,576	175.0	28.8
70대	59,515	63,975	72,613	70,996	125,642	111.1	20.5
80세 이상	32,704	37,401	44,771	45,935	71,164	117.6	21.5

나. 안구건조증

최근 국내 보고에 따르면 전체 외래 환자들 중 안구건조증 환자 비율이 20% 이상을 차지한다고 하여 단일 질환명으로 가장 높은 발생 빈도를 보이고 있다. 안구건조증에 대해서는 그간 다양한 병인과 이에 관련된 여러 치료방법이 소개되어 왔으나, 여전히 많은 환자들이 고통 받고 있다.

날로 고령화되고 눈을 통한 정보획득이 급증하는 사회구조 상 안구건조증으로 인한 의료비 지출은 증가하고 있다. 건강보험심사평가원 자료에 따르면 2013년 대비 2017년 안구건조증환자가 약 34% 증가한 것으로 나타났다. 이에 따른 안구건조증에 대한 건강보험료의 지출비중도 해마다 증가하고 있다. 안구건조증의 진료비현황을 살펴보면 최근 전체 진료비가 증가한 것으로 나타났다. 특히 최근 들어서는 스마트폰 혹은 전자기기의 사용이 많은 20대 젊은 층에서 이와 관련한 의료비 지출이 급증하고 있는 추세로 이에 따른 적절한 대책 마련이 필요하다.

비타민A와 오메가-3가 결핍되면 각막이 변성되어 안구건조증이 유발되므로 비타민A 섭취를 꾸준히 하는 것이 필요하다. 이와 더불어 안구건조증 예방에서 가장 중요한 것은 바로 생활습관 개선이다. 가습기를 배치하여 주변 습도를 높여 눈물을 마르는 것을 방지해야 한다. 눈을 자주 깜빡여주는 것도 안구건조증 예방에 도움이 된다. 안구건조증이 심한 날에는 콘택트렌즈보다 외부자극을 줄일 수 있고 눈에 자극을 주지 않는 안경을 착용하는 것이 좋다.

<최근 5년간 ‘안구건조증’ 질환 연도별 진료인원>

(출처: 건강보험심사평가원, 단위: 만 명)

구분	2018년	2019년	2020년	2021년	2022년
안구건조증 환자수	257.9	267.9	244.1	241.1	237.8

Ⅲ 기능성 시험 방법

1. 바이오마커의 선정

가. 연구유형별 바이오마커

눈 건강 관련 기능성을 확인하기 위한 측정 가능한 시험 연구유형별 바이오마커 (biomarker)는 다음 표 1과 같다.

표 1. 눈 건강 관련 기능성 확인을 위한 바이오마커

구분	바이오마커		측정 가능한 연구 유형		
			in vitro	in vivo	human
황반색소 밀도유지	리포푸신 축적량		○	○	
	A2E 축적 및 산화 억제	세포 생존율	○		
		A2E 및 산화 A2E 함량	○		
	광수용체 손상 보호	ONL(Outer nuclear layer) 두께		○	○
		중심황반 두께, 망막색소상피세포층 두께		○	○
		광수용체 세포핵 수		○	
	황반색소밀도(MPOD)			○	○
	망막색소상피세포층 변색 크기			○	○
	드루젠 생성	개수, 면적(크기)		○	○
		두께		○	○
	형광안저 촬영				○
	시야개선				○
건조한 눈 개선	OSDI(Ocular Surface disease index)				○
	TBUT(tear film break-up time)				○
	쉬르머 검사(Schirmer's test)				○
	각막 형광염색(Fluorescein staining)			○	○
	마이봄샘 검사(Meibomian gland test)				○
눈의 피로 개선	안근육 개선	초음파 도플러 혈류		○	○
		혈관 수축 억제	○	○	
	광각기능 개선	로돕신 생성	○		
		플리커 테스트(Flicker test)			○
	세포 변성 개선	A2E 축적량 등	○		
		신생 혈관 생성 정도	○	○	
	주관적인 증상 개선	VAS(Visual analogue scale)			○
Eye Strain Questionnaire (눈 피로도 주관적 설문지)				○	

2. 바이오마커 설명

가. 황반색소밀도 유지

(1) 리포푸신(Lipofuscin) 축적량

망막상피세포는 일생 동안 일차변동에 따라 낮에는 막대세포 (rod cell), 밤에는 원뿔세포 (cone cell)를 소화하여 광수용체의 디스크를 분해, 소화하며 이 과정에서 분해되지 않는 물질들을 리포푸신 (lipofuscin)이라 한다. 리포푸신의 축적량은 uranyl acetate와 lead citrate로 염색한 후 투과전자 현미경 (TEM)을 사용하여 망막상피세포의 리포푸신 축적 정도를 평가한다. 황반변성은 흔히 망막 내 중심부인 황반에 변성이 일어나서 중심부 시야가 소실되는 질환으로, 망막색소상피세포 내 리포푸신 축적과 황반변성이 상호 연관성이 있다는 여러 선행연구 결과들이 보고되어 왔다. 고령에서 발생빈도가 높은 황반변성의 원인으로는 광수용체의 손상, 망막색소상피세포의 리포푸신 침착, 부르크막 및 맥락막의 변화를 들 수 있으며, 그 중에서 망막색소상피세포에 리포푸신의 침착이 노인 안구에서 황반변성의 주요 원인이라고 알려져 있다. 또한, 노화로 인해 기능이 감소된 망막색소상피세포는 자가포식작용을 통하여 광수용체에서 만들어지는 노폐물들도 제거해야 하기 때문에 점차 부담이 증가해 리포푸신이 축적된다. 리포푸신의 축적은 황반색소 밀도유지의 기전 연구에 필요한 바이오마커이다.

(2) A2E 산화 및 축적 억제

망막색소상피세포가 나이가 들어감에 따라 그 기능이 점점 저하되게 되고, 그에 따라 세포 내에서 대사 후의 부산물인 “A2E”라고 불리는 분자가 망막색소상피세포 내에서 배출되지 않고 축적되게 된다. 리포푸신(lipofuscin)의 주요 발색단 가운데 하나인 A2E 분자는 여러 활성 산소종 중 특히, singlet oxygen에 의해 에폭시화 된다고 알려져 있다. 또한, A2E 분자가 광 자극이나 여러 가지 산화적 스트레스에 노출되게 되면 산화형태의 A2E로 전환되게 되는데, 이러한 산화형태의 A2E 분자가 망막색소상피세포의 세포사멸을 유도한다고 알려져 있다. 이는 황반색소 밀도유지의 기전연구에 필요한 바이오마커이다.

(3) 광수용체 세포 손상 보호

(가) ONL(Outer nuclear layer) 두께

빛간섭단층촬영(OCT)에서 ONL층의 두께를 측정함으로써 광수용체 세포 손상 정도를 예측할 수 있다.

(나) 중심황반 두께, 망막색소상피세포층 두께

스펙트랄 도메인(Spectral-domain) 빛간섭단층촬영(OCT)을 이용하여, 중심황반두께 및 망막 색소상피세포층 두께를 측정한다. 망막색소상피세포층에서 시작하여 광수용체층(photoreceptor layer)의 내분절과 외분절 접합부에 이르는 구간(innersegment/outer segment junction, IS/OS junction)의 두께는 광수용체 세포 밀도와 기능성 보존 상태를 반영하므로, 이를 통해 시신경 전환 기능 및 황반의 구조적 변화를 평가할 수 있다.

(다) 광수용체 세포핵수

광수용체 세포의 세포핵은 ONL에 위치하며, ONL층에 존재하는 세포핵 수는 광수용체 손상 정도를 반영하는 구조적 지표로 사용된다. ONL 내 세포핵 수 감소는 광수용체(rod 및 cone cells)의 손상 정도를 평가하는 방법이다.

(4) 황반색소밀도(Macular pigment optical density, MPOD)

황반색소는 망막의 황반부에서만 관찰되는 색소로서 루테인이나 지아잔틴과 같은 카로티노이드의 축적이다. 황반 색소는 자유라디칼 제거제 또는 눈에 해로운 광을 차단하는 역할을 함으로써 황반의 기능을 유지하는 데 도움을 주며, 나이가 들수록 황반 색소의 밀도가 현저히 감소한다. 최근 연구에 의하면 황반 색소가 많을수록 멀리 떨어져 있는 대상을 볼 수 있는 능력이 높은 것으로 밝혀졌다. 황반색소밀도는 생리적 기능으로 측정지표의 임상적 의미가 중요하다.

(5) 망막색소상피세포층(retinal pigment epithelium) 변색 크기

망막상피세포는 망막의 바닥에 위치하며 광수용체 세포의 기능을 지원하고 빛을 받아들이는 과정에서 생성된 노폐물을 처리한다. 또한 망막의 영양 공급, 광수용체 세포의 재생 및 안정성을 유지하는데 필수적이다. 황반변성이 진행되면 망막상피세포층은 산화 스트레스, 염증, 노화 등의 요인으로 인해 손상되거나 변형, 변색이 되고 심한 손상이나 기능 저하로 세포가 사멸하게 된다.

(6) 드루젠 생성

(가) 드루젠의 개수와 면적(크기)

드루젠의 개수와 면적(크기)은 황반변성의 진행을 예측하고 위험을 평가하는데 중요한 바이오마커로 황반변성이 진행될수록 드루젠은 개수가 많아진다.

(나) 드루젠 두께

드루젠은 건성 황반변성이 발생하게 되면 망막 밑에 노폐물 형태로 쌓이게 되어 시세포의 기능이 저하된다. 드루젠은 보통 두께가 얇지만 두께가 두꺼워지면 황반변성의 진행 위험이 높을 수 있다.

(7) 형광안저혈관조영술

형광안저혈관조영술은 형광색소를 정맥에 주입한 후 안저혈관의 투과성 변화를 촬영하는 검사로, 망막혈관의 누출, 투과성 증가, RPE 기능 저하 등을 평가할 수 있다. 망막세포상피층 또는 망막혈관의 장벽 기능이 저하될 경우, 형광 누출이 증가하므로 망막질환의 진행 여부를 파악하는 중요한 영상 진단 방법 중 하나이다.

(8) 시야개선

시야(visual field)는 한 지점을 바라보고 있을 때 눈이 인지할 수 있는 전체 시각 영역의 범위를 의미한다. 중심시야는 선명한 고해상도 시각을 담당하는 반면, 주변시야(peripheral vision)는 물체의 위치·이동·전반적 형태를 감지하는데 중요하다. 중심시야가 손상되면 외계의 위치 관계를 파악하기 어려워지고, 일상 활동에 제한이 생길 수 있다. 반대로 주변시야의 개선은 공간 인지와 이동 능력 유지에 중요하므로, 시야검사는 시각 기능 향상을 평가하는 주요 임상지표로 활용된다.

나. 건조한 눈 개선

(1) TBUT(Tear film break-up time)

TBUT는 임상적으로 널리 사용되는 눈물막 안정성 지표로, 눈을 깜박인 후 각막 표면에서 눈물막이 끊어져 건조 부위가 나타날 때까지 걸리는 시간을 측정한다. TBUT의 감소는 눈물막 불안정성과 안구건조증의 주요 소견을 반영한다.

(2) 쉬르머 검사(Schirmer's test)

눈물 분비량을 임상에서 측정하는 방법으로 눈에서 눈물이 충분히 생성되는지를 측정하는 방법이다.

(3) 마이봄샘 검사(Meibomian gland test)

마이봄샘은 눈꺼풀에 위치해 있는 피지샘으로 기름 성분을 분비하는 기관이다. 피지샘에서 분비되는 기름 성분은 안구가 건조되는 것을 막아주는 기능을 한다. 생리적 기능으로 임상적 지표로 활용한다.

(4) 각막형광염색(Fluorescein staining)

각막형광염색은 임상적 지표로 의의가 있으며, 염색 후 각막미란 상태를 현미경으로 관찰하고, 염색되는 정도에 따라 점수화하여 각막 손상 정도를 정량화할 수 있다. 정량화는 미국 질병관리본부 주재 NEI(National Eye Institute)에서 제시한 NEI grading system에 따라 정량화할 수 있다.

(5) 안구표면질환지수(Ocular Surface disease index, OSDI)

주관적 설문지로서 안구표면질환지수를 측정하는 방법이다. 설문지의 구성은 각 12문항으로 각 문항 당 0~4점으로 총 점수를 합산하여 normal, mild, moderate, severe로 안구건조증상을 평가한다.

다. 눈 피로도 개선

(1) 초음파 도플러 혈류

생리적 기능으로 측정지표의 임상적 의미가 중요하다. 초음파 신호는 인체로 보내지고, 센서는 이에 근접한 혈액의 흐름으로부터 반향하는 결과로 나오는 도플러 효과(소리나 빛이 발원체에서 나와 발원체와 상대적 운동을 하는 관측자에게 도착했을 때 진동수에 차이가 나는 현상)를 감지함으로써 망막으로 가는 혈류량을 측정할 수 있다.

(2) 혈관수축

세포 및 동물실험 중 기전 바이오마커로 활용되며, 혈관조직의 근육 수축 이완 정도를 측정하여 눈 피로도 지표로 활용한다.

(3) 로돕신 생성

옵신막에서의 로돕신 생성량을 측정하여 눈 피로에 미치는 기전 지표로 활용한다.

(4) 플리커 테스트(Flicker test)

눈 피로 측정법의 하나로서 임상적 지표로 의의가 있다. 눈의 기능 검사에 의해 중추 기능의 활동 수준을 조사하는 것으로, 주로 정신 피로와 주의력의 판정에 쓰인다.

(5) A2E 축적량 등

실험 시 기전 연구 바이오마커로 활용할 수 있고, 세포막 손상 시 나타나는 A2E의 양을 측정하여 세포막 손상 정도를 판정한다.

(6) 신생혈관생성 정도

실험 시 기전 연구 바이오마커로 활용할 수 있고, 신생혈관은 눈에 새로운 혈관이 생기게 되는 증상으로 신생혈관 생성에 따라 각종 염증 반응이 나타나기도 한다. 안토시아닌은 신생혈관 생성 및 혈관 내피생성인자(VEGF)를 저해하여 눈의 피로를 개선하는 데 도움을 준다.

(7) VAS(Visual analogue scale, 시각적 통증 강도 비율 척도)

환자의 안구 불편감 정도를 파악하는 방법의 하나이며, 환자는 그 때에 느끼는 불편감을 통증 강도 비율 척도 스케일에 기입한다. 이 방법은 한 사람의 환자를 다른 환자와 비교할 수는

없지만 동일 환자에 대해서는 어떻게 변동하고 있는지를 비교적 정확히 파악할 수 있다.

(8) 눈 피로도 주관적 설문지(Eye strain questionnaire)

주관적 설문지를 이용하여 눈 피로도에 대한 대상자의 의견을 점수화한다.

3. 바이오마커의 측정방법

가. 황반색소밀도 유지

(1) 리포푸신 축적 억제

리포푸신의 축적량은 uranyl acetate와 lead citrate로 염색한 후 투과전자 현미경 (TEM)을 사용하여 망막상피세포의 리포푸신 축적 정도를 평가한다.

(2) A2E 산화 및 축적 억제

(가) 세포 생존율

사람 망막 상피세포인 ARPE-19 세포를 이용하여 기능성을 평가하고자 하는 시료를 전처리한 다음 A2E를 처리하여 축적시킨 후 청색광을 조사한다. 청색광 조사에 의한 광산화에 의해 사멸된 세포를 MTT법을 이용하여 측정하는 방법으로 시료에 의해 축적된 A2E 양이 적을수록 세포 생존율이 높다. 세포 자멸은 시료와 함께 24시간 배양후 배지를 제거하고 25 분 동안 건조한 후 terminal deoxyribonucleotidyl transferase(TdT)-mediated dUTP nick end labelling(TUNEL)으로 염색하여 검출한다. 혹은 세포 유도 모델에 따라 hyperosmolar media를 시료와 함께 배양하고 Annexin V와 propidium iodide(PI)를 처리하여 검출한다.

(나) A2E 및 산화A2E

시험관내 시험법으로 기능성을 평가하고자 하는 시료와 A2E를 혼합한 후 청색광을 조사했을 때 산화된 A2E 양을 분광광도계를 이용하여 측정할 수 있다. A2E는 청색광을 흡수하기 때문에 청색광에 의해 생성된 singlet oxygen에 의한 광산화가 가장 잘 일어난다.

또한, 시료와 A2E를 혼합한 후 청색광을 조사하였을 때 산화형 A2E 피크를 질량 분석하는 방법이 있다. 산소기가 붙은 A2E peak가 많을수록 산화가 된 것이다.

세포주를 이용하기도 하는데, 시료를 전처리한 다음 A2E를 처리한 ARPE-19 세포에 축적된 A2E를 추출 정제한 후 HPLC를 이용하여 A2E를 정량할 수 있다. 시료에 의해 A2E의 축적이 저해될수록 정량되는 A2E 양은 감소한다.

(3) 광수용체 세포 손상 보호

(가) Outer nuclear layer(ONL)층 두께 측정

실험동물의 망막의 전체층(Whole layer)을 염색한 후 광수용체 세포의 핵으로 구성되어 있는 ONL 층의 두께를 측정하는 방법이다. 상대적인 두께를 비교하여 각 층마다 세포사멸의 정도 등을 알아볼 수 있는 방법으로 활용된다.

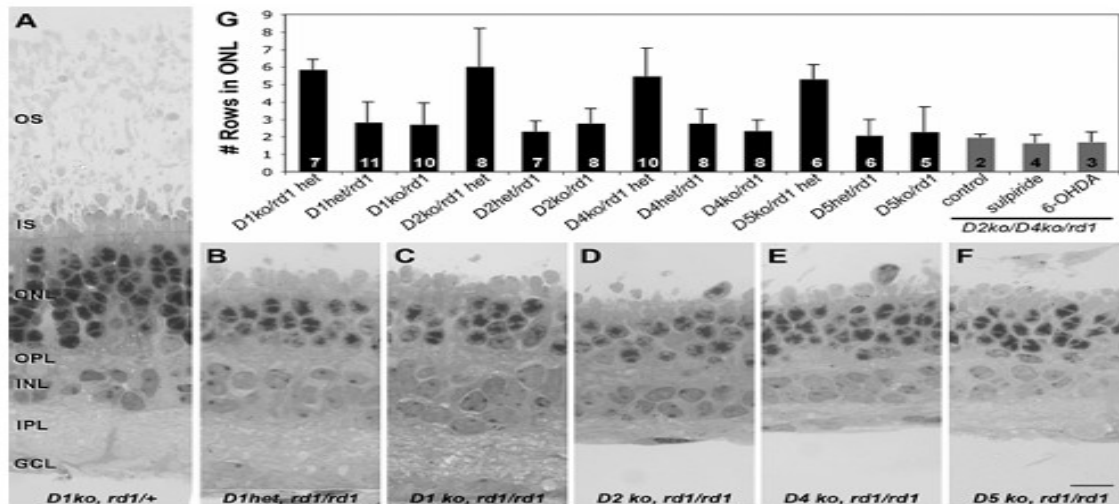


그림 16. Outer nuclear layer(ONL)층 두께 측정 예시

[출처: Mol Vis (2009) 15, 2868-2878]

(나) 중심황반 두께 및 망막상피세포층 두께 측정

황반을 관통하는 6개의 방사상의 스캔으로 두께를 측정하는 OCT(Optical coherence tomography, 빛간섭단층촬영) retinal mapping program을 이용하여, 중심황반두께는 지름 1,000 μm 의 황반부 중심 부위 측정값의 평균을 이용하여 측정하는 방법이다. 비침윤적이어서 안전하며 임상에서 현재 활용하고 있는 방법이다. 황반의 두께는 여러 가지 안질환에서 변화가 나타나는데 예로 황반변성에서 삼출물이 생기거나 출혈이 생기는 경우 중심황반두께가 증가하는 황반부종이 나타나게 된다. 또한, OCT는 황반부의 두께뿐만 아니라 인체의 시신경층의 두께를 측정할 수 있는 장비인데 이러한 검사를 통하여 간접적으로 시신경층세포의 밀도를 직접적으로 측정할 수 있다.

OCT를 이용하여 측정하되, 망막상피세포층(retinal pigment epithelium, RPE)에서 시세포층(photoreceptor layer)의 내분절와 외분절의 접합부(innersegment/outer segment junction, IS/OS junction)까지의 두께를 3번 반복하여 측정하고 평균값을 사용한다.

(다) 광수용체 세포핵수

손상된 광수용체 세포의 ONL 층에 분포하는 핵수를 측정하여 광수용체 손상 정도를 평가하는 방법이다.

(4) druzen 생성

(가) druzen 개수, 면적(크기)

통상적인 안저촬영카메라는 촬영 범위의 제한이 있어 종합적으로 기록하기 위해 여러 차례의 촬영을 시행해야 하나 광각안저촬영(Ultra-Widefield Photography, UWF) 방법을 사용하면 이파장 레이저를 이용하여 200도 범위의 망막촬영이 가능하여 기존의 방법을 보완할 수 있다. 광각안저촬영을 통해 황반 중심부 3 mm × 3 mm 부위 druzen 개수/면적을 평가한다. 측정된 druzen 중 최대 면적 druzen을 비교 대상으로 정하고, druzen 개수는 수동으로 측정한다.

(나) druzen 두께

빛간섭단층촬영(Optical Coherence Tomography, OCT)은 비침습적으로 망막의 고해상도 단면 영상을 얻을 수 있는 방법으로, Macular cube 512×128 combination scan mode를 통해 황반부를 512×128(가로×세로)의 픽셀로 스캔한다. 중심오목을 기준으로 하는 1 mm, 3 mm, 6 mm 직경의 3개의 동심원을 만들고 중심원(Central circle), 안쪽 원(Inner ring), 바깥쪽 원(Outer ring)으로 구분한 후 안쪽 원과 바깥쪽 원 구역은 각각 상측(Superior), 비측(Nasal), 하측(Inferior), 이측(Temporal) 4분역으로 나뉘어, 총 9개의 구역으로 구성된다. 9개 구역의 두께와 Cube volume, Cube average thickness 값을 기록한다. OCT를 통한 druzen 두께를 평가한다. 평가시 IS/OS line의 disruption여부를 함께 확인하며, druzen 두께는 주요 druzen을 최대 5개 선정하여 두께를 수동 측정하고 평균을 기록한다.

(5) 황반색소밀도(Macular pigment optical density, MPOD) 측정법

황반색소는 망막의 황반부에서만 관찰되는 색소로서 루테인이나 지아잔틴과 같은 카로티노이드의 축적이다. 황반 색소는 자유라디칼 제거제 또는 눈에 해로운 광을 차단하는 역할을 함으로써 황반의 기능을 유지하는 데 도움을 주며, 나이가 들수록 황반 색소의 밀도가 현저히 감소한다. 최근 연구에 의하면 황반 색소가 많을수록 멀리 떨어져 있는 대상물을 볼 수 있는 능력이 높은 것으로 밝혀졌다. 황반색소 밀도는 위치 특이성이 있는 것을 이용해서 측정한다. MPOD는 480 nm 근처의 청색광을 흡수하는 성질을 이용하는데 황반색소의 밀도가 높으면

안저(fundus)에 청색광을 조사하였을 때, 반사되어 나오는 청색광이 감소하게 되므로 이를 이용하여 황반색소의 밀도를 측정한다.

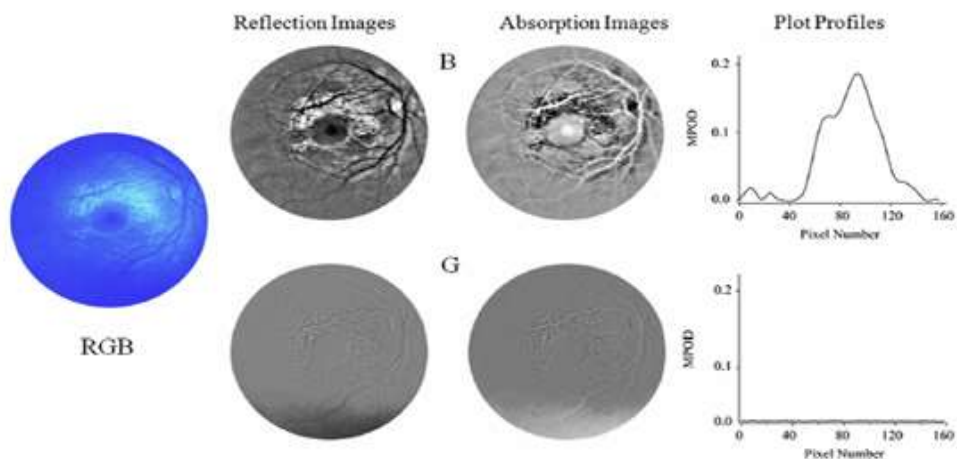


그림 15. MPOD 측정 예시

[출처: J Biomed Opt. (10):107003, 2013]

(6) 망막색소상피세포층 변색 크기

고해상도 디지털 안저카메라를 사용하여 황반 영역의 컬러 이미지를 촬영한다. 황반 중심에서 2 disc diameter 이내의 영역을 관심영역으로 설정하여 관찰한다. 망막색소상피 변색의 범위는 황반 중심에서 2 disc diameter 이내 범위에서 최소 63 μm 이상의 드루젠과 동반되어 관찰되는 과색소(안저 이미지에서 정상보다 진한 색소 침착 영역) 또는 저색소(안저 이미지에서 정상보다 옅은 색소 영역) 병변으로 한다.

(7) 형광 안저 촬영

주로 습성 황반변성의 진단과 경과관찰에 사용하는 검사방법으로 플루오레신이라는 조영제를 정맥에 주사한 후 형광 조영제가 망막이나 맥락막에 순환하는 상황을 관찰하는 검사이다.

(8) 시야 개선

주로 시야계(perimetry)를 이용하여 측정한다. 컴퓨터화된 자동시야계는 프로그램에 정해진 대로 환자가 예측하지 못하는 방향에서 검사 시표를 자동으로 보여주고 환자의 반응 결과를 기록한다. 환자의 반응에 따라 검사 시표의 밝기를 자동적으로 조절하여 반복해서 검사함으로써 특정 시야에서 감도역치를 찾아내어 아래와 같이 명암도나 망막 감도의 역치로 출력한다.

나. 건조한 눈 개선

(1) TBUT(Tear film break-up time)

눈 깜빡임 후에 각막 표면에서 건조부위가 나타나는데 소요되는 시간을 측정하는 방법이다. 일반적으로 형광염색을 시행 후 세극등현미경으로 눈을 깜빡인 후 몇 초가 지난 후에 형광염색의 변화가 나타나는지를 측정한다.

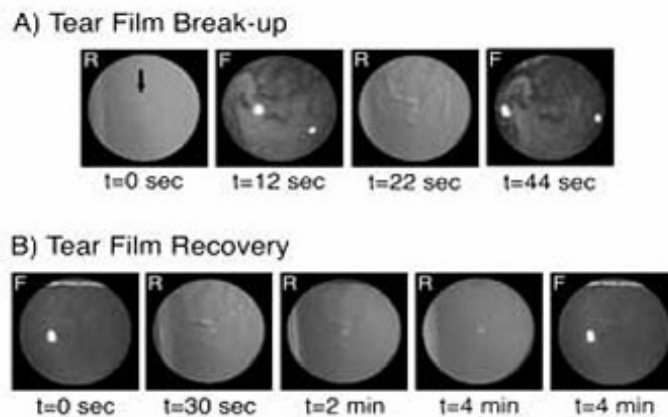


그림 18. 각막 표면 건조 또는 회복 소요 시간 측정 예시

[출처: School of Optometry Indian University,

<http://www.opt.indiana.edu/VSG/Library/aberrTearFilm/aberrTearFilm.aspx>]

(2) 쉬르머 검사(Schirmer's test)

파란 잉크가 묻어 있는 Paper strip을 이용하여 5분 정도 눈 밑에 부착한 다음 눈물의 생성 정도를 측정한다. 이 검사는 눈물의 양을 나타내는 지표로 사용된다.

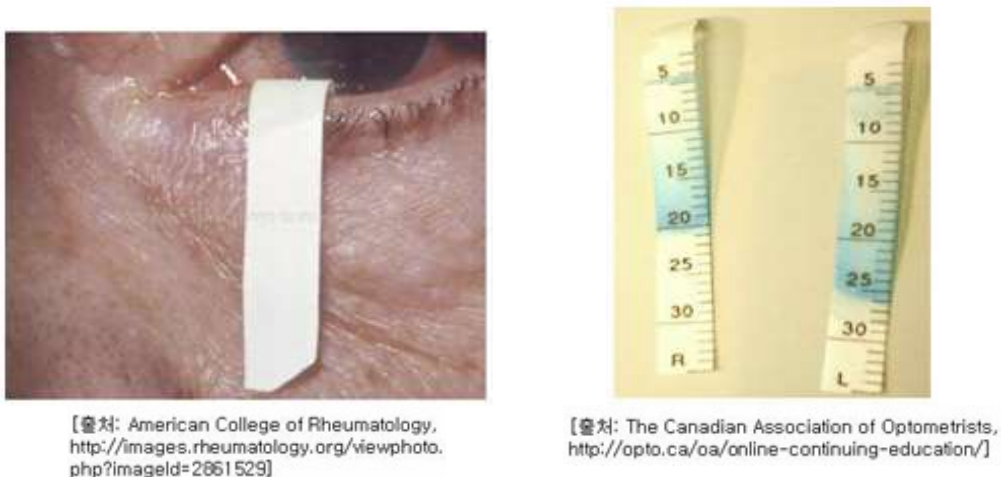


그림 19. 쉬르머 검사 예시

(3) 마이봄샘(Meibomian gland) 검사

마이봄샘 검사는 적외선을 이용하여 피지샘의 구조적인 결함을 분석하는 것을 말한다. 구조적인 사진을 보고 마이봄샘의 위축정도와 파괴정도를 알 수 있다.

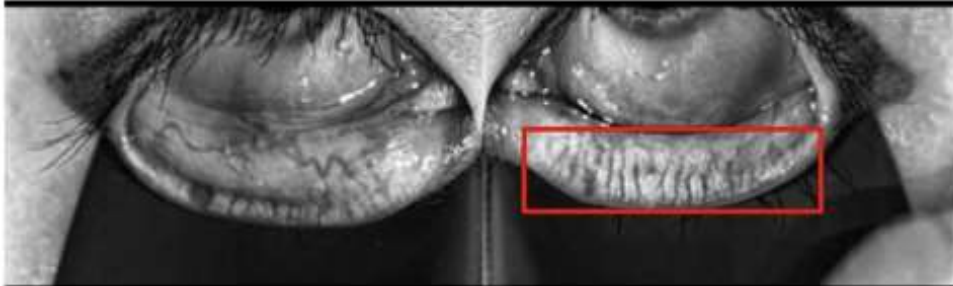


그림 20. 마이봄샘 검사(좌: 비정상, 우: 정상)

[출처: 누네안과병원]

(4) 각막형광염색 (Fluorescein staining)

각막을 세극등현미경으로 관찰하고, 이후 형광 염색하여 세극등에 부착된 코발트블루 조명 하에서 관찰한다. 각막 미란은 NEI grading system에 따라 정량화한다.

Panel	Grade	Verbal description
A	0	Absent
B	I	Minimal
C	II	Mild
D	III	Moderate
E	IV	Marked
>E	V	Severe

그림 21. 각막미란 판정정도

[출처: Am J Ophthalmol (2014)157, 1097-102]

(5) 안구표면질환지수(Ocular Surface disease index, OSDI)

설문지의 구성은 각 12문항으로 각 문항 당 0~4점으로 총 점수를 합산하여 normal, mild, moderate, severe로 안구건조증상을 평가한다.

Ocular Surface Disease Index® (OSDI)®²

Ask your patients the following 12 questions, and circle the number in the box that best represents each answer. Then, fill in boxes A, B, C, D, and E according to the instructions beside each.

Have you experienced any of the following during the last week?	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time
1. Eyes that are sensitive to light?	4	3	2	1	0
2. Eyes that feel gritty?	4	3	2	1	0
3. Flakiness or sore eyes?	4	3	2	1	0
4. Blurred vision?	4	3	2	1	0
5. Poor vision?	4	3	2	1	0

Subtotal score for answers 1 to 5

Have problems with your eyes limited you in performing any of the following during the last week?	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time	N/A
6. Reading?	4	3	2	1	0	N/A
7. Driving at night?	4	3	2	1	0	N/A
8. Working with a computer or bank machine (ATM)?	4	3	2	1	0	N/A
9. Watching TV?	4	3	2	1	0	N/A

Subtotal score for answers 6 to 9

Have your eyes felt uncomfortable in any of the following situations during the last week?	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time	N/A
10. Windy conditions?	4	3	2	1	0	N/A
11. Places or areas with low humidity (very dry)?	4	3	2	1	0	N/A
12. Areas that are air conditioned?	4	3	2	1	0	N/A

Subtotal score for answers 10 to 12

Add subtotals A, B, and C to obtain D (D = sum of scores for all questions answered)

Total number of questions answered (do not include questions answered N/A)

그림 22. 안구표면질환지수

[출처: Cornea (2017) 36, 805-809]

다. 눈 피로도 개선

(1) 초음파 도플러 혈류

초음파 도플러 혈류측정법은 망막중심동맥, 외안동맥 및 모세혈관의 혈류속도를 측정함으로써 망막으로 가는 혈류량을 측정할 수 있는 방법으로, RI (resistance index) 및 평균 유속 등의 측정을 통해 망막 혈류량의 지표로 활용할 수 있다.

(2) 혈관 수축 억제

시험관 시험에서 혈관평활근의 수축을 인위적으로 유도(serotonin, indomethacin, lysine acetylsalicylate, barium 등) 시켰을 때 혈관조직의 근육을 이완시키거나 수축정도를 완화시키는 정도를 측정한다.

(3) 로돕신 생성

옵신막에 11-cis-retinal을 배양하게 되면 로돕신이 재생되는데 시험물질을 옵신막에 전처리해줌으로써 시험물질의 로돕신 생성능을 측정한다. 로돕신 생성능은 흡광도의 변화로 정량할 수 있다.

(4) 플리커 테스트(Flicker test)

깜박깜박하는 광원의 점멸 빈도를 빨리하면, 빛은 일정한 광도로 흔들리지 않고 보이게 된다. 흔들림이 보이지 않게 된 때의 점멸 빈도를 섬광 융합 역치라 하며, 이것은 눈의 감도, 즉 망막·피질계의 흥분성을 나타내는 것이다. 이 역치가 피로에 의하여 변화하는 것을 이용하여 피로도를 측정할 수 있다.

(5) A2E 축적량 등

망막색소상피와 광수용체 세포를 대상으로 A2E 축적량 및 세포 생존율, 세포막 손상 정도를 측정함으로써 눈의 피로 개선 여부를 측정한다.

(6) 신생혈관생성억제

빛 노출로 인해 증가된 VEGF의 발현 측정은 ELISA로 진행한다.

(7) VAS(Visual analogue scale, 시각적 통증 강도 비율 척도)

10 cm 길이의 선으로 한쪽 끝에는 통증이 없음을 기록하고 다른 편의 끝에는 상상 가능한 가장 심한 고통을 기록하도록 하는 것이다. 환자의 통증 정도를 파악하는 방법의 하나이며, 환자는 그 때에 느끼는 통증을 이 선위에 기입한다. 이 방법은 한 사람의 환자를 다른 환자와 비교할 수는 없지만 동일 환자에 대해서는 통증이 어떻게 변동하고 있는지를 상당히 정확히 파악할 수 있다. 선의 길이는 10~20 cm 정도로 짧으면 부정확하게 된다.

(8) Eye Strain Questionnaire(눈 피로도 주관적 설문지)

눈 피로도 주관적 설문지의 구성은 각 10문항으로 각 문항당 0에서 6까지의 등급으로 0은 없음으로, 6은 가장 심각함으로 평가한다.

Symptom	None	Slight	Moderate	Severe
Tired eye	0	1,2	3,4	5,6
Sore/acing eye	0	1,2	3,4	5,6
Irritated eye	0	1,2	3,4	5,6
Watery eye	0	1,2	3,4	5,6
Dry eye	0	1,2	3,4	5,6
Eye strain	0	1,2	3,4	5,6
Hot/burning eye	0	1,2	3,4	5,6
Blurred vision	0	1,2	3,4	5,6
Difficulty in focusing	0	1,2	3,4	5,6
Visual discomfort	0	1,2	3,4	5,6

그림 17. Eye Strain Questionnaire 예시

[출처: Mol Vis (2009) 15, 2868-2878]

3. 시험설계 시 고려 사항

가. 시험관 시험

(1) 시험 계

미토콘드리아를 교체한 망막색소상피세포, 결막 및 각막상피세포를 이용하여 시험관 시험에 사용한다. 시험 물질의 기능성 목표에 따라 UV를 이용하여 황반변성을 유도할 수 있고, 다양한 inducer를 이용하여 안구건조증을 유도한 모델을 활용할 수 있다.

표 2. 시험관 시험 모델(예)

시험 모델		유도 방법
황반색소밀도 유지	RPE transmitochondiral cell 등	UV-induced AMD 유도
건조한 눈 개선	결막상피세포, 각막상피세포 등	UPM 건성각결막염 유도
		배지 제거 후 건조 유도
		고삼투압성 스트레스 유도

(2) 바이오마커

원료의 작용기전을 설명하기 위하여 예상되는 대사 경로에 위치하고있는 바이오마커의 양, 활성, 단백질 발현, mRNA 발현 등을 측정한다. 구체적으로는 리포푸신 축적량, 세포 생존율, A2E 및 산화 억제정도 등을 측정할 수 있다.

(3) 통계처리

시험결과는 대조군과 시험군을 통계적으로 비교하여 $p < 0.05$ 수준에서 유의성을 판정한다.

나. 동물시험

(1) 실험동물

눈 건강 관련 기능성을 평가하기 위한 동물실험에는 랫트(rat), 마우스(mouse) 등의 설치류 모델이 일반적으로 사용된다. 실험동물에서 고지방 식이를 이용하거나 532 nm 레이저로 노화로 인한 황반변성 상태를 유도하기도 하며, 눈물샘 절개를 통한 안구건조 모델, 그 외 약물을 통한 안구건조 유도 동물모델 등을 사용할 수 있다.

표 3. 동물시험 모델(예)

시험 모델		유도방법
황반색소밀도 유지	Mice(C57BL/6, male)	High-fat diet induced AMD
		532 nm laser induced CNV
건조한 눈 개선	Rat(Wistar, male)	눈물샘 절개 안구건조 유도
	Rat(SD, male)	눈물샘 절개 안구건조 유도
		Atropine 투여 안구건조 유도
	Mice(BALB/c, male)	UPM 건성각결막염 유도 염화벤잘코늄 점안 투여 안구건조 유도

(2) 바이오마커

실험동물을 대상으로 원료의 경구투여로 인한 황반변성 저해 및 안구건조증 저해량을 측정한다. 원료의 작용기전을 설명하기 위해 바이오마커의 양, 활성, 단백질 발현, mRNA 발현 등을 측정한다.

(3) 통계처리

시험 결과는 대조군과 시험군을 통계적으로 비교하여 $p < 0.05$ 수준에서 유의성을 판정한다.

다. 인체적용시험

(1) 시험 대상

(가) 시험대상자 선정 기준(예시)

○ 노화로 인해 감소 될 수 있는 황반색소밀도 유지

- 단안 또는 양안에 초기~중기 건성(비삼출성) 연령관련황반변성(AMD) 소견이 있는 자
- 칼라안저촬영에서 단안 또는 양안에 드루젠(크기 125 μm 이하)이 있는 자
- 드루젠과 동반되어 망막색소상피세포의 변색이 있으나 지리적 위축이나 삼출성 변화가 없는 자
- 양안 모두 최대교정시력(BCVA)이 0.5 이상 유지되는 자

○ 건조한 눈 개선

- 만 19세 이상 성인 남녀
- 모니터, 핸드폰 등 전자기기를 4시간/일 이상 사용하는 자
- 1.0 diopter 이상의 렌즈 사용없이 안경 사용이 가능한 자

○ 눈 피로도 개선

- 만 19세 이상 65세 이하 성인 남녀
- 건강인
- 눈 피로도 설문지 결과 slight~moderate(예: Eye strain questionnaire)에 해당하는 자
- 모니터, 핸드폰 등 전자기기를 2~4시간/일 이상 사용하는 자

(나) 시험대상자 제외 기준 (예시)

○ 노화로 인해 감소 될 수 있는 황반색소밀도 유지

○ 약물복용

- 약물중독자
- 고지혈증 조절제 및 식이섭취 조절 중인 자
- 호르몬 대체요법 중인 자
- 지속적으로 스테로이드제를 점안 또는 복용하는 자

○ 질병상태

- 습성(삼출성) AMD 진단을 받은 자
- 그 밖의 안과적 질환자, 망막수술 및 망막레이저 치료 중인 자
- 황반부에 증심와를 침범한 지리적 위축(GA)이 있는 자
- 망막 내 망막하액, 색소 상피 박리 또는 출혈을 포함하는 삼출성 변화 징후가 있는 자
- 최대교정시력(BCVA)이 0.5 미만인 자 또는 6 diopter 이상의 근시인 자
- 백내장 또는 각막이 혼탁한 자
- 녹내장 환자
- 고지혈증 환자

○ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)

- 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자
- 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자
- 알코올 섭취 [남자 ≥ 40 g/day, 여자 ≥ 20 g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]
- 과도한 흡연자 (≥ 20 개비/일)
- 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자
- 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자
- 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자

○ 건조한 눈 개선

○ 약물복용

- 약물중독자
- 인공눈물을 하루 7회 이상 사용하는 자
- 안구건조증에 영향을 줄 수 있는 약물(자가면역질환 또는 갑상선질환치료제, 항히스타민제, 베타차단제, 삼환계항우울제, 에스트로겐요법)을 복용하는 자

○ 질병상태

- 안구건조증 환자
- 심한 저시력자
- 만성질환자
- 쇼그렌증후군
- 안과수술을 받은 과거력이 있는 자
- 안구건조증 이외의 안과적 질환자, 망막수술 및 망막레이저 치료 중인 자
- 꽃가루 알러지 또는 만성 천식이 있는 자
- 마이봄샘 기능 장애

○ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)

- 심야 교대 또는 불규칙한 생활을 하는 자
- 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자
- 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자
- 알코올 섭취 [남자 ≥ 40 g/day, 여자 ≥ 20 g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]
- 과도한 흡연자 (≥ 20 개비/일)
- 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자
- 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자
- 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자

○ 눈 피로도 개선

○ 약물복용

- 약물중독자
- 정기적으로 안약을 투여하는 자
- 호르몬 대체요법 중인 자

○ 질병상태

- 안과적 질환이 있는 자
- 심한 저시력자
- 조절되지 않는 고혈압(SBP >140 mmHg 또는 DBP >90 mmHg)
- 조절되지 않는 당뇨 환자 (HbA1c >7%)
- 망막 내 망막하액, 색소 상피 박리 또는 출혈을 포함하는 삼출성 변화 징후가 있는 자
- 류마티스 관절염
- 수면 장애 환자

○ 기타 일반적인 사항 (생리적, 생활습관, 알레르기 반응 등)

- 일주일에 3일 이상 렌즈를 착용하는 자
- 임신부 및 수유부 또는 임신 계획이 있는 자
- 시험물질에 대한 알레르기/부작용이 있는 자
- 알코올 섭취 [남자 ≥ 40 g/day, 여자 ≥ 20 g/day (WHO의 1일 알코올 섭취기준에 따름)]
- 과도한 흡연자 (≥ 20 개비/일)
- 시험시작 3개월 이내에 해당 기능성과 관련된 건강기능식품을 복용한 자
- 최근 3개월 내 다른 임상시험에 참가한 자
- 연구자의 판단에 의해 해당 연구에 부적합하다고 판단되는 자

(2) 시험설계

- 이중눈가림, 무작위배정, 위약대조연구(Randomized controlled trial; RCT)를 기본으로 한다. 시험설계 시 대상자 선정·제외 기준을 명확히 하여 기관생명윤리위원회(IRB)에서 약물 치료가 필요한 대상자가 시험에 포함되지 않도록 한다. 이때 기관명과 승인일이 기술되도록 한다.
- 대상자 수의 산출방법과 근거, 검정력 등은 기술되어야 하며, 이중눈가림이 이루어진 경우, 배정된 군에 대해 비밀이 유지된 대상(예: 연구대상자, 연구담당자, 결과분석자 등), 비밀유지 방법, 눈가림의 해제 등에 대해 기술하고 비뚤림 방법을 최소화하기 위한 방법(무작위배정)이 기술되어야 한다.
- 또한 평가지표에 영향을 미칠 수 있는 기저시점에서의 각 군 대상자들의 인구학적 특성, 기초특성(성별, 연령, 신체활동량, 흡연력, 약물 복용력, 식이 섭취량, 체중, 음주 등)을 군간 차이로 기술한다.
- 유효성 평가 결과에 영향을 미칠 수 있는 혼동 요인으로 기초특성 항목(핸드폰, 모니터 등의 전자기기 시청 시간 등)의 섭취군 간 차이 및 이를 고려한 유효성 지표 결과 확인하는 것을 권고한다.

(3) 바이오마커

원료의 기능을 설명하기 위해 혈액이나 분비물을 이용하여 바이오마커의 양, 활성, 단백질 발현, mRNA 발현 등을 측정한다. 다만, 형광안저촬영은 환자의 정맥 혈관에 조영제를 주사하고 망막 혈관의 누출 및 폐쇄 여부를 검사하는 분석법으로 황반변성이나 혈관 질환을 진단하는 데 매우 중요한 검사이지만, 검사 과정에서 조영제에 의한 경증의 부작용(오심, 구토 등 과민반응)이 나타날 수 있으므로, 인체적용시험 시 주의해야 한다.

(4) 안전성 평가 지표

인체적용시험에서는 시험물질 섭취로 인한 안전성을 평가하기 위하여 일반적으로 활력징후, 심전도 검사, 혈액학적 검사, 혈액화학적 검사, 뇨 검사를 실시하며, 기능성 원료의 특성과 기능성 내용에 따라 안전성 평가항목이 추가 될 수 있다.

※ [참고] 안전성 검사 항목 (예시)

- 활력징후: 수축기 혈압, 이완기 혈압, 맥박 수, 체온 등
- 혈액학적 검사: WBC, RBC, Hemoglobin, Hematocrit, Platelets count
- 혈액화학적 검사: Total bilirubin, ALP, gamma-GT, ALT, AST, glucose, total protein, albumin, BUN, creatinine, creatine kinase(CK), LD(LDH)

- 뇨 검사: Specific gravity, pH, WBC, nitrite, protein, glucose, ketone body, urobilinogen, bilirubin, occult blood
- 안압 검사
- 시력 검사

(5) 통계처리

인구학적 정보 및 기초 특성의 측정 지표에 대한 통계분석방법을 기술하고, 분석군(ITT, FAS, PP)에 대해 명확하게 정의하여 주분석군 설정에 대한 설명이 계획서와 결과보고서에 기술되도록 한다. 또한, 기능성 평가지표에 대한 통계분석방법 및 중도탈락자 및 결측치 처리에 대한 통계분석방법을 명확히 한다. 연구 개시 후 측정 시기 및 방법의 변화가 있는 경우, 그 변경 사유를 기술하여야 하며, 층화 분석, 보정 분석 등이 제출된 경우, 사전 계획 여부가 기술되도록 한다. 이때, 기능성 평가지표에 대한 분석결과에 사용된 통계분석 방법, 군간 통계적 유의성, 시험대상자 수, 평균, 표준편차 등이 확인될 수 있도록 하여야 하며 통계분석방법의 변경이 있는 경우, 변경사항에 대해 기술하도록 한다.

1. 종속변수가 범주형일 경우

- 범주형 변수는 크게 명목 척도와 순위 척도로 구분할 수 있음
 - 명목 척도: 성별, 흡연 여부, 음주 여부 등 연속되지 않으며 범주 간 서열이 존재하지 않는 범주형 척도
 - 순위 척도: 질병의 병기(1기, 2기, 3기) 등 연속되지 않으나 범주 간 서열이 존재하는 범주형 척도
 - 연속형 변수는 수치화된 변수로 연속성이 있으며, 평균, 표준편차 등 계산할 수 있는 변수임

1.1. Chi-square test

- 두 군 간의 차이를 비교할 때 사용
 - * 빈도가 5 미만인 항목이 있는 경우 Fisher's exact test 사용

1.2. McNemar's test

- 군내의 전후 차이를 비교할 때 사용

2. 종속변수가 연속형이고 비교군이 2개 일 경우

※ 연구 내 비교군이 2개(시험군, 대조군)일 경우 사용되는 분석 모델임.

2.1. Paired T-test: 군 내 전후 변화 차이를 비교할 때 사용

2.1.1. Wilcoxon's signed-ranks T-test

- 군 내의 전후 변화 차이 비교 시 변수의 분포가 정규분포*를 따르지 않는 경우 사용

2.2. independent T-test: 두 군간의 차이를 비교할 때 사용

2.2.1. Wilcoxon's rank sum T-test

- 두 군간의 차리 비교 시, 변수의 분포가 정규분포*를 따르지 않는 경우 사용

2.3. linear mixed effect model

- 유효성 평가 지표의 측정 시점이 3회 이상일 경우 사용할 수 있음

* 방문 시점 간의 공분산 구조(covariance structure)를 결정하여 분석에 적용할 수

있는 모델이며, 효과의 크기(slope), linear function의 절편(intercept) 등의 방문시점, 대상자 등에 따른 고정효과(fixed effect) 또는 무작위효과(random effect)의 여부를 결정하여 model안에 혼합(mixed effect)하여 적용할 수 있음

3. 종속변수가 연속형이면서 비교군이 3개 이상일 경우

※ 연구 내 비교군이 3개(대조군, 시험군1, 시험군2 등)일 경우 사용되는 분석 모델임

3.1. ANOVA(Analysis of variance): 군 간의 차이 비교 시, 변수의 분포가 정규분포를 따르지 않는 경우 사용

3.2. Kruskal Wallis test: 군 간의 차이 비교 시, 변수의 분포가 정규 분포를 따르지 않는 경우 사용

※ 변수 분포의 정규성 검정

○ 정규성 검정 방법은 Kolmogorov-Smirnov test, Shapiro-Wilk test 등의 방법으로 검정할 수 있음. 일반적으로 p value가 0.05 미만일 경우, 정규분포를 따르지 않는 것으로 판단함. 그러나 현실에서 해당 기준에서 정규분포를 따르는 경우가 많지 않으므로, p value가 0.05 이상이라도 marginal한 p value를 확인하거나 Q-Q plot을 육안으로 확인하는 등 연구자가 자의적으로 정규분포를 따르는 것으로 판단할 수 있음

○ 군 당 sample size가 30 이상인 경우, 중심극한정리를 이용하여 정규성을 가정하는 경우가 있음. 그러나 중심극한정리는 표본집단이 대표하는 모집단이 무한모집단이라는 가정에 사용됨. 즉, 모집단에 대한 가정이 불확실한 경우 또는 유한모집단인 경우가 있으므로 군 당 sample size가 30 이상이라고 해도 정규성 검정이 필요할 수 있음. 또한 30명이라는 기준은 연구자가 임의적으로 설정한 것임을 고려하여 절대적인 기준이 되지 않을 수 있음

4. 교란변수 보정이 필요한 경우

○ Randomized Clinical Trial(중재연구)은 randomization을 통해 대상자가 군에 배정되므로, 교란변수를 통제할 수 있는 설계의 연구임. 그러나 우연에 의해 baseline의 특성이 군 간 차이를 보이는 경우가 발생할 수 있음. 이럴 경우, 연구자는 해당 변수를 공변량(covariate)으로 model에 포함시켜 분석할 수 있음. 그러나 가능할 경우, randomization block으로 생성하여 randomization 단계에서 층화무작위배정 등으로 미리 불균형을 방지하는 것이 바람직할 수 있음

4.1. ANOCOVA

○ 보정하고자 하는 변수를 모델 내 공변량(covariate)으로 추가할 수 있음

4.2. linear mixed effect model

○ 보정하고자 하는 변수를 모델 내 공변량(covariate)으로 추가 할 수 있음

(6) 기타 고려사항

○ 공통 기초 특성 조사 항목

- 식이섭취 조사
- 신체활동조사

○ 눈 건강 특이적 기초 특성 조사 항목

- 모니터 핸드폰 등 전자기기 시청 시간
- 인공눈물 사용 횟수
- 아이라인 시술 여부

IV 참고문헌

1. 「건강기능식품 기능성 원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정」, 식품의약품안전처 고시
2. 식품의약품안전평가원. 건강기능식품 기능성 평가 가이드-눈건강에 도움을 줄 수 있음. 2015
3. 강규동, 정재균, Ramsha A, 양현필, 황형빈. 마우스 안구건조증 모델에서 포도껍질 추출물인 안토시아닌 올리고머의 효과에 관한 연구. 한국식품영양과학회지. 48(4):395-402, 2019
4. 강민주, 신상진, 서재경, 조송희, 최하진, 양장미, 지동현. 습성 나이 관련 황반변성에서 혈관내피성장인자의 유효성과 안전성: 네트워크 메타분석. 대한안과학회지. 60(8): 748-757, 2019
5. 길현경, 송유미, 전고이. 초기 황반변성 환자에서 들쭉 추출물의 효과. 대한안과학회지. 54(8):1255-1260, 2013
6. 김예슬, 정진권, 이시형. 갑상선 이상과 건성안의 관계: 제5기 국민건강영양조사 자료. 대한안과학회지. 60(8):725-730, 2019
7. 마대중, 유형근. 나이관련황반변성에서 영양보충제의 역할. 대한의사협회지. 59(12): 955-962, 2016
8. 안용선, 지동현. 한국인 연령관련황반변성환자의 사회적 비용 분석. 대한안과학회지, 60(8), 765-772, 2019
9. 황형빈. 안구건조증의 병리와 치료동향. 대한의사협회지. 59(9):713-718, 2016
10. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS report no. 1. Control Clin Trials. 20(6):573-600, 1999
11. Abdelsalam, A., Del Priore, L., & Zarbin, M. A. Drusen in age-related macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation-induced regression. Survey of ophthalmology, 44(1), 1-29, 1999
12. Ambati J, Fowler BJ. Mechanisms of age-related macular degeneration. Neuron. 75: 26-39, 2012
13. Ames SL, Wolffsohn JS, McBrien NA. The development of a symptom questionnaire for assessing virtual reality viewing using a head-mounted display. Optom Vis Sci. 82(3):168-76, 2005
14. Au, A., Santana, A., Abraham, N., Levin, M. F., Corradetti, G., Sadda, S., & Sarraf, D. Relationship between drusen height and OCT biomarkers of atrophy in non-neovascular AMD. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 63(11),

24-24, 2022

15. Beutner S, Bloedorn B, Frixel S, Blanco IH, Hoffmann T, Martin HD, Mayer B, Noack P, Ruck P, Schmidt M, Schu"lke I, Sell S, Ernst H, Haremza S, Seybold G, Sies H, Stahl W, Walsh R, Quantitative assessment of antioxidant properties of natural colorants and phytochemicals: carotenoids, flavonoids, phenols and indigoids. The role of β -carotene in antioxidant functions. *J Sci Food Agri.* 81: 559-568, 2001
16. Bone RA, Mukherjee A. Innovative Troxler-free measurement of macular pigment and lens density with correction of the former for the aging lens. *J Biomed Opt.* 18(10):107003, 2013
17. Chiang, T. T. K., Keenan, T. D., Agr"on, E., Liao, J., Klein, B., Chew, E. Y., ... & Wong, W. T. Macular thickness in intermediate age-related macular degeneration is influenced by disease severity and subretinal drusenoid deposit presence. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 61(6), 59-59, 2020
18. Chien KJ, Horng CT, Huang YS, Hsieh YH, Wang CJ, Yang JS, Lu CC, Chen FA. Effects of *Lycium barbarum* (goji berry) on dry eye disease in rats. *Mol Med Rep.*17(1):809-818, 2018
19. Cho HM, Lee SJ, Choung SY. Protective effects of *Panax ginseng* berry extract on blue light-induced retinal damage in ARPE-19 cells and mouse retina. *Journal of Ginseng Research.* 47:65-73, 2023
20. Chu L, Wang C, Zhou H. Inflammation mechanism and anti-inflammatory therapy of dry eye. *Frontiers in Medicine.* 11:1307682, 2024
21. de Jong S, Tang J, Clark SJ. Age-related macular degeneration: A disease of extracellular complement amplification. *Immunological reviews.* 313:279-297, 2023
22. Dontsov AE, Sakina NL, Golubkov AM, Ostrovsky MA. Light-induced release of A2E photooxidation toxic products from lipofuscin granules of human retinal pigment epithelium. *Dokl Biochem Biophys.* 425:98-101, 2009
23. EFSA. Guidance on the scientific requirements for health claims related to functions of the nervous system, including psychological functions. *EFSA J.* 10(7):2816, 2012
24. Elhusseiny AM, Khalil AA, El Sheikh RH, Bakr MA, Eissa MG, El Sayed YM. New approaches for diagnosis of dry eye disease. *International journal of ophthalmology.* 12: 1618, 2019

25. Feng, H., Zhao, X., Guo, Q., Feng, Y., Ma, M., Guo, W., ... & Cao, L. Autophagy resists EMT process to maintain retinal pigment epithelium homeostasis. *International Journal of Biological Sciences*, 15(3), 507, 2019
26. Ganesalingam K, Ismail S, Sherwin T, Craig JP. Molecular evidence for the role of inflammation in dry eye disease. *Clinical and Experimental Optometry*. 102:446-454, 2019
27. García-Layana A, Cabrera-López F, García-Arumí J, Arias-Barquet L, Ruiz-Moreno JM. Early and intermediate age-related macular degeneration: update and clinical review. *Clin Interv Aging*. 12:1579-1587, 2017
28. Golestaneh, N., Chu, Y., Xiao, Y. Y., Stoleru, G. L., & Theos, A. C. Dysfunctional autophagy in RPE, a contributing factor in age-related macular degeneration. *Cell death & disease*, 8(1), e2537-e2537, 2018
29. Gordiyenko N, Campos M, Lee JW, Fariss RN, Sztejn J, Rodriguez IR. RPE cells internalize low-density lipoprotein (LDL) and oxidized LDL (oxLDL) in large quantities in vitro and in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 45(8):2822-9. 2004
30. Grahn BH1, Paterson PG, Gottschall-Pass KT, Zhang Z. Zinc and the eye. *J Am Coll Nutr*. 20(2 Suppl):106-18. 2001
31. Gurnani B, Kaur K, Kumar MC. Current concepts and future trends in dry eye syndrome—a review of literature. *TNOA Journal of Ophthalmic Science and Research*. 59:38-51, 2021
32. Hamrah, P., Alipour, F., Jiang, S., Sohn, J. H., & Foulks, G. Optimizing evaluation of Lissamine Green parameters for ocular surface staining. *Eye*, 25(11), 1429-1434, 2011
33. Hayes KC1, Lindsey S, Stephan ZF, Brecker D. Retinal pigment epithelium possesses both LDL and scavenger receptor activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 30(2):225-32, 1989
34. Hoppe G, Marmorstein AD, Pennock EA, Hoff HF. Oxidized Low Density Lipoprotein--Induced Inhibition of Processing of Photoreceptor Outer Segments by RPE. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 42(11):2714-20, 2001
35. Hyun SW, Kim J, Park B, Jo K, Lee TG, Kim JS, Kim CS. Apricot Kernel Extract and Amygdalin Inhibit Urban Particulate Matter-Induced Keratoconjunctivitis Sicca. *Molecules*. 12:24(3), 2019
36. Iwama, D., Hangai, M., Ooto, S., Sakamoto, A., Nakanishi, H., Fujimura, T., ... &

- Yoshimura, N. Automated assessment of drusen using three-dimensional spectral-domain optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science*, 53(3), 1576-1583, 2012
37. Jiang, X., Shen, M., Wang, L., De Sisternes, L., Durbin, M. K., Feuer, W., ... & Gregori, G. Validation of a novel automated algorithm to measure drusen volume and area using swept source optical coherence tomography angiography. *Translational vision science & technology*, 10(4), 11-11, 2021
38. Kaarniranta K, Tokarz P, Koskela A, Paterno J, Blasiak J. Autophagy regulates death of retinal pigment epithelium cells in age-related macular degeneration. *Cell Biol Toxicol*.33(2):113-128, 2017
39. Kashani S, Nolan JM, Beatty S. Achieving visual excellence through optimization of macularpigment. *Ophthalmology Times Europe* Jan/Feb:2-5, 2013
40. Kang WS, Jung E, Kim J. Aucuba japonica Extract and Aucubin Prevent Desiccating Stress-Induced Corneal Epithelial Cell Injury and Improve Tear Secretion in a Mouse Model of Dry Eye Disease. *Molecules*. 23(10), pii: E2599, 2018
41. Kawabata F, Tsuji T. Effects of dietary supplementation with a combination of fish oil, bilberry extract, and lutein on subjective symptoms of asthenopia in humans. *Biomed Res*. 32(6):387-393, 2011
42. Kim DH. The Matrix Metalloproteinase-9 Point-of-Care Test for Dry Eye Disease. *Annals of Optometry and Contact Lens*. 21:109-113, 2022
43. Kim EC. Diagnosis and treatment of dry eye syndrome. *Journal of the Korean Medical Association*. 61:352-364, 2018
44. Kim YH, Oh TW, Park E, Yim NH, Park KI, Cho WK, Ma JY. Anti-Inflammatory and Anti-Apoptotic Effects of Acer Palmatum Thumb. Extract, KIOM-2015EW, in a Hyperosmolar-Stress-Induced In Vitro Dry Eye Model. *Nutrients*. 10(3), pii: E282, 2018
45. Lee, J., Sagong, M. Ultra-widefield retina imaging: principles of technology and clinical applications. *Journal of Retina*, 1(1), 1-10, 2016
46. Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, Benítez Del Castillo JM, Geffen D, Tauber J, Foulks GN, Pepose JS, Sullivan BD. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol*. 151(5):792-798, 2011
47. Lin JB, Gerratt BW, Bassi CJ, Apte RS.Short-Wavelength Light-Blocking Eyeglasses Attenuate Symptoms of Eye Fatigue. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.

58(1):442-447, 2017

48. Ma L, Dou HL, Wu YQ, Huang YM, Huang YB, Xu XR, Zou ZY, Lin XM, Lutein and zeaxanthin intake and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 107: 350-359, 2012

49. Michael AL, Anthony JB, Christophe B, Jose M, David G, Joe T, Gary NF, Jay SP, Benjamin DS, Tear Osmolarity in the Diagnosis and Management of Dry Eye Disease. *Am J Ophthalmol.* 151 (5): 792-798, 2011

50. Nagaki Y, Hayasaka S, Yamada T, Hayasaka Y, Sanada M, Uonomi T, Effects of astaxanthin on accommodation, critical flicker fusion, and pattern visual evoked potential in visual display terminal workers. *J Trad med* 19(5): 170-173, 2002.

51. Nam, S. W., Noh, H., Yoon, J. M., & Ham, D. I. Advanced age-related macular degeneration and risk factors in eyes with pachydrusen. *Scientific Reports*, 14(1), 6132, 2024

52. Nashine S, Kanodia R, Nesburn AB, Soman G, Kuppermann BD, Kenney MC. Nutraceutical effects of *Emblica officinalis* in age-related macular degeneration. *Aging (Albany NY).* 11(4):1177-1188, 2019

53. National Institutes of Health (NIH), Age-Related Macular Degeneration What You Should Know, Nat Eye Inst, 2013

54. National Institutes of Health (NIH), Dry Eye, National Eye Institute, 2013.

55. Nikole LH, Annette RW, Arthur B, Carolyn GB, Barry NT, Use of retroillumination to visualize optical aberrations caused by tear film break-up. School of Optometry Indian University Bloomington, IN, 1999

56. O'connor I, O'Brien N, Modulation of UVA light-induced oxidative stress by β -carotene, lutein and astaxanthin in cultured fibroblasts. *J Derma Sci.* 16: 226-230, 1998

57. Ogilvie JM, Hakenewerth AM, Gardner RR, Martak JG, Maggio VM, Dopamine receptor loss of function is not protective of rd1 rod photoreceptors in vivo. *Mol Vis* 15: 2868-2878, 2009

58. Olmedilla-Alonso B, Estévez-Santiago R, Silván JM, Sánchez-Prieto M, de Pascual-Teresa S. Effect of Long-Term Xanthophyll and Anthocyanin Supplementation on Lutein and Zeaxanthin Serum Concentrations and Macular Pigment Optical Density in Postmenopausal Women. *Nutrients.* 25:10(8), pii: E959, 2018

59. Park B, Lee IS, Hyun SW, Jo K, Lee TG, Kim JS, Kim CS. The Protective Effect of Polygonum cuspidatum (PCE) Aqueous Extract in a Dry Eye Model. *Nutrients*. 19;10(10), pii: E1550, 2018
60. Qu J, Kaufman Y, Washington I. Coenzyme Q10 in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 50(4):1814-8. 2009
61. Ruan Y, Jiang S, Gericke A. Age-related macular degeneration: role of oxidative stress and blood vessels. *International journal of molecular sciences*. 22:1296, 2021
62. Salimiaghdam N, Riazi-Esfahani M, Fukuhara PS, Schneider K, Kenney MC. Age-related macular degeneration (AMD): A review on its epidemiology and risk factors. *The Open Ophthalmology Journal*. 13, 2019
63. Schlanitz, F. G., Baumann, B., Kundi, M., Sacu, S., Baratsits, M., Scheschy, U., ... & Schmidt-Erfurth, U. Drusen volume development over time and its relevance to the course of age-related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology*, 101(2), 198-203, 2017
64. Sharifzadeh M1, Bernstein PS, Gellermann W. Reflection-based imaging of macular pigment distributions in infants and children. *J Biomed Opt*. 18(11):116001, 2013
65. Shiragami C, Miyake M, Fujiwara A, Morizane Y, Tsujikawa A, Yamashita A, Shiraga F. Effect of topical isopropyl unoprostone on macular atrophy progression in eyes with exudative age-related macular degeneration. *Medicine (Baltimore)*. 96(12):e6422, 2017
66. Si, Z., Zheng, Y., & Zhao, J. The role of retinal pigment epithelial cells in age-related macular degeneration: phagocytosis and autophagy. *Biomolecules*, 13(6), 901, 2023
67. Sotiris P, Joanna M, Trisevgeni G, Vania V, Panagoula N, Jos JR, Marie-Jose T, Miltiadis KT, Ioannis GP, Validation of a modified ETDRS chart for European-wide use in populations that use the Cyrillic, Latin or Greek alphabet. *J Optom*. 6: 18-24, 2013
68. Snodderly DM, Brown PK, Delori FC, Auran JD. The macular pigment. I. Absorbance spectra, localization, and discrimination from other yellow pigments in primate retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 25:660-673, 1984
69. Sun M, Yu T, Zhao J, Zhu X, Xin W, Zhang F, Zhang L. Role of flavonoids in age-related macular degeneration. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 159:114259,

2023

70. Sweeney, D. F., Millar, T. J., & Raju, S. R. Tear film stability: a review. *Experimental eye research*, 117, 28-38, 2013
71. Tariq A, Cecile D, Rufino S, Frank GH, Anita L, Alfredo GL, Eric S, Micronutrients in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol.* 229: 75-79, 2013
72. Thulasi P, Djalilian AR. Update in Current Diagnostics and Therapeutics of Dry Eye Disease. *Ophthalmology.* 124(11S):S27-S33, 2017
73. Toda I, Fujishima H, Tsubota K. Ocular fatigue is the major symptom of dry eye. *Acta Ophthalmol.* 71:347-52. 1993
74. Tomlinson A. Epidemiology of dry eye disease. In: Asbell P, Lemp MA, eds. *Dry Eye Disease: The Clinician' Guide to Diagnosis and Treatment.* New York: Thieme, 1-5, 2006
75. Tsika C, Tsilimbaris MK, Makridaki M, Kontadakis G, Plainis S, Moschandreas J, Assessment of macular pigment optical density (MPOD) in patients with unilateral wet age-related macular degeneration (AMD). *Acta Ophthalmol.* 89(7): e573-578, 2011
76. Wang, A. L., Lukas, T. J., Yuan, M., Du, N., Tso, M. O., & Neufeld, A. H. Autophagy and exosomes in the aged retinal pigment epithelium: possible relevance to drusen formation and age-related macular degeneration. *PloS one*, 4(1), e4160, 2009
77. Wiggins MN, Irak-Dersu I, Turner SD, Thostenson JD. Glare testing in patients with cataract after dilation. *Ophthalmol.* 116: 1332-1335, 2009
78. Xu X, Hang L, Huang B, Wei Y, Zheng S, Li W. Efficacy of Ethanol Extract of Fructus lycii and Its Constituents Lutein/Zeaxanthin in Protecting Retinal Pigment Epithelium Cells against Oxidative Stress: In Vivo and In Vitro Models of Age-Related Macular Degeneration. *J Ophthalmol.* 862806. 2013
79. Yamashita SI, Suzuki N, Yamamoto K, Iio SI, Yamada T. Effects of MaquiBright® on improving eye dryness and fatigue in humans: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Tradit Complement Med.* 9(3):172-178, 2018
80. Yeu E, Goldberg DF, Mah FS, Beckman KA, Luchs JI, Solomon JD, White DE, Gupta PK. Safety and efficacy of amniotic cytokine extract in the treatment of dry eye disease. *Clin Ophthalmol.* 13:887-894, 2019

건강기능식품 기능성 평가 가이드(민원인 안내서)
- 눈 건강 관련 -

발행인 : 강석연:

편집위원장 : 이순호, 한규홍, 최원영, 박유경, 이재황, 김효진,

편집위원 이다선, 양윤지, 전해련, 김기옥, 최아영, 손문정,
유수현, 장시현

발행처 : 식품의약품안전평가원

발행일 : 2026년 5월

문의처 : 식품위해평가부 영양기능연구과
(043-719-4409)
