

## 성호르몬과 안질환

서울대학교 의과대학 산부인과학교실<sup>1</sup>, 헬스케어시스템 강남센터<sup>2</sup>,  
서울대학교 의과대학 안과학교실<sup>3</sup>, 서울대학교 의학연구원 인구의학연구소<sup>4</sup>

김진주<sup>1,2</sup> · 유형곤<sup>3</sup> · 구승엽<sup>1,4\*</sup>

### Sex Steroid Hormone and Ophthalmic Disease

Jin Ju Kim<sup>1,2</sup>, Hyeong Gon Yu<sup>3</sup>, Seung Yup Ku<sup>1,4\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, <sup>2</sup>Healthcare System Gangnam Center, <sup>3</sup>Department of Ophthalmology, Seoul National University College of Medicine, <sup>4</sup>Institute of Reproductive Medicine and Population, Medical Research Center, Seoul National University, Seoul, Korea

Sex and its tropic hormones influence the lacrimal system, corneal anatomy and disease, aqueous humor dynamics and glaucoma, crystalline lens and cataract, and retinal disease. Dry eye occurs especially frequently during pregnancy, oral contraceptive use, and after menopause, during which androgen levels decrease. Androgen control development, differentiation, and lipid production of sebaceous glands throughout the body, and androgen deficiency also leads to meibomian gland dysfunction and evaporative dry eye. On the other hand, estrogen causes a reduction in size, activity, and lipid production of sebaceous glands. Sex and its tropic hormones also influence the corneal anatomy and disease, and corneal thickening occurred on the second day of the menstrual cycle and around the time of ovulation and appeared to be related to estrogen levels. Fuchs' dystrophy is more commonly seen in postmenopausal women than men and may be linked to hormonal changes that occur with aging. In addition, overexpression of estrogen and progesterone receptors in the conjunctiva of vernal keratoconjunctivitis patients. Serum progesterone levels also may be associated with intraocular pressure especially in pregnant women, and for the women. For women with cataracts, hormone levels were typical of menopause, and there was a significant negative correlation between estradiol and follicular stimulating hormone levels. In addition, serum testosterone levels are associated with the development of diabetic retinopathy. Although the role of sex hormones on the eye is largely unknown, and the results should be interpreted with caution until replicated, the functions of sex hormones in ocular disease remains to be investigated, because they may be involved in structure and function of the ocular components, which are important in the pathogenesis of ocular disease.

[Korean. J. Reprod. Med. 2010; 37(2): 89-98.]

**Key Words:** Gender, Sex hormone, Ocular disease, Ocular physiology

질병의 발생과 경과에 있어 남성과 여성의 차이

접 수 일: 2010년 2월 20일, 수정일: 2010년 3월 31일  
게재확정일: 2010년 4월 14일  
주관책임자: 구승엽, 우) 110-744 서울특별시 종로구 연건동 28,  
서울대학교 의과대학 산부인과학교실  
Tel: (02) 2072-1971, Fax: (02) 762-3599  
e-mail: jyhsyk@snu.ac.kr

\*This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the government (MEST) (No.2009-0084597).

는 여러 분야에서 보고가 되었으며, 여성의 경우 월경, 임신, 출산, 폐경에 따른 호르몬의 변화로 인해 유방암, 심혈관계 질환, 우울증 등의 발생과 경과에서 남성과 다른 특성을 보일 수 있다는 것은 주지의 사실이다. 안질환의 발생과 경과에 있어 남녀의 차이 역시 보고되고 있으며, 따라서 성 호르몬이 안구조, 안구성요소의 기능, 안질환의 발

생 및 경과 등에 미치는 영향에 대해서는 다양한 연구자들이 보고를 하였다. 특히 androgen, estrogen, progesterone 수용체가 안구 내 lacrimal gland, lacrimal gland acinar epithelial cells, meibomian gland, lid, palpebral and bulbar conjunctiva, cornea, iris/ciliary body, lens, retina/uvea 및 retinal pigment epithelial cells 등 안구의 거의 모든 구조에서 발견되고 있는데, 이는 안구조직의 다양한 부위가 성호르몬의 target site일 수 있다는 점을 시사하고 있다.<sup>12</sup> 또한 estrogen, androgen, progesterone의 대사에 관여하는 효소인 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases (17 $\beta$ -HSDs)의 mRNAs가 안구의 ciliary epithelial cells 및 lacrimal gland, meibomian gland, cornea, conjunctiva 내에서 발견된다는 사실은 성호르몬이 생식내분비적인 작용 외에도 역시 안구 내에서 일정한 역할을 가지고 있음을 시사하는 소견이라 하겠다.<sup>3,4</sup> 한편 유리체절제술 (vitrectomy)을 받는 한국 폐경 여성을 대상으로 성호르몬 수치가 수술 후 예후에 미치는 영향을 분석한 결과가 최근 보고되었는데, follicular-stimulating hormone (FSH), estradiol, testosterone, dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) 중, FSH의 경우 수술 후 visual acuity resolution value와 양의 상관관계가 있는 것으로, testosterone의 경우 intraocular pressure (IOP)와 역시 양의 상관관계를 보이는 것으로 알려져, 성호르몬 혹은 그의 tropic hormone이 폐경 후 여성에서 유리체절제술의 결과 및 예후와 연관이 있는 것으로 보고되었다.<sup>5</sup> 위와 같은 최근의 연구결과를 감안 시 성호르몬이 안질환에 미치는 영향에 관한 검토가 필요한 시점으로 사료되며, 이에 다양한 문헌 고찰을 통해, 성호르몬과 안질환과의 연관관계를 중점적으로 살펴 보고자 한다.

### Lacrimal system

건성안 (dry eye)의 경우 남성에 비해 여성에게 더 흔히 발생하고, 심한 증상을 보이는 빈도도 높은 것으로 보고되고 있다.<sup>6-8</sup> 여성에서의 건성안은 폐경 이후 증상이 심해지는 것으로 알려져 있으며,

<sup>9-11</sup> 특히 여성호르몬이 치료에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 보고되었으나 실제 건성안에서의 여성호르몬 치료의 긍정적인 효과는 연구자마다 그 결과가 다양하다. 예를 들어 25,665명의 폐경 여성을 대상으로 한 큰 규모의 코호트 연구인 Women's Health Study에서는 여성호르몬 치료, 특히 여성호르몬 단독 치료를 받는 여성들의 경우 건성안의 빈도가 오히려 더 높았으며, 특히 호르몬 치료의 기간 및 용량과 비례해 빈도가 증가하는 것으로 보고하였다. 다른 연구자들도 이와 유사한 결과를 보고하였는데, 즉 여성호르몬 치료를 받는 군에서 받지 않는 군에 비해 더 건성안의 증상을 호소하는 경우가 많음을 관찰하였다.<sup>11,12</sup> 그러나 여성호르몬 치료의 긍정적인 영향을 보고한 연구들도 많은데, 60세 미만의 폐경 여성들을 대상으로 한 연구에서, 여성호르몬 치료를 받지 않는 경우 건성안의 증상을 호소하는 비율이 32%인데 반해, 치료를 받는 여성들에서는 약 11%로, 여성호르몬 치료가 건성안에 있어 긍정적인 효과를 보일 수 있음을 시사하는 소견을 보였다.<sup>13</sup> 하지만 Women's Health Initiative (WHI) 연구에서는 건성안의 주관적인 증상이나 과거 진단비율이 호르몬 치료군과 비치료군 사이에 차이가 없음을 보고하여,<sup>14</sup> 건성안에서의 여성호르몬 치료의 효과에 대해서는 아직 결론이 불분명함을 시사하고 있다. 또한 건성안이 나이가 들수록 증가하는 것은 나이에 따른 tear volume 및 flow 감소와 연관된 자연스런 현상일수도 있어서 여성호르몬 감소 및 폐경이 독립적으로 미치는 영향에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.<sup>10</sup>

여성호르몬이 건성안에 미치는 영향은 폐경 전 여성에서도 보고되고 있는데, 특히 고용량 경구복합 피임제제 사용, 임신, 수유와 건성안과의 연관관계가 알려져 있으며, 이는 여성호르몬의 영향과 더불어 남성호르몬 감소도 관련이 있는 것으로 추정되고 있다.<sup>13,15</sup> 또한 건성안은 콘택트렌즈 사용 시 불편함을 유발할 수 있는데, 월경주기 및 임신, 폐경에 따라 다양하게 증세가 보고되고 있다.<sup>16,17</sup>

그렇다면 건성안에서의 남성호르몬의 역할은 무

엇인가? Androgen은 lacrimal tissue에서의 biochemistry, physiology, immunology, molecular biology, secretion에 관여하는 등 lacrimal gland의 기능 및 형태를 조정하는 가장 강력한 성호르몬으로 알려져 있다.<sup>18</sup> 또한 androgen은 체내 전반에서 sebaceous gland의 발달, 분화, 지질 축적 등에 관여하며, 따라서 androgen deficiency는 meibomian gland 기능장애 및 건성안에서 수분증발을 심화시킬 수 있는 것으로 알려져 있다.<sup>18</sup> 건성안에서의 androgen의 이와 같은 작용들은 nonautoimmune dry eye로 진단받은 남성 32명과 여성 32명 및 정상대조군을 대상으로 한 연구결과에서도 확인되었는데, meibomian gland dysfunction (MGD)이 있거나 없는 군 (non-MGD)에서 혈청 testosterone, sex hormone-binding globulin (SHBG), albumin, dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEAS 농도를 비교한 결과 MGD이 있는 건성안의 경우 남녀 모두에서 정상대조군에 비해 유의하게 낮은 bioavailable testosterone, DHEA, DHEAS 농도를 보였으며, non-MGD군에서는 대조군과 남성호르몬 농도의 차이가 없었다.<sup>19</sup> 즉 이와 같은 결과들은 meibomian gland dysfunction을 동반한 건성안의 경우, meibomian gland dysfunction이 없는 건성안 혹은 정상대조군에 비해 androgen pool이 의미 있게 감소하였음을 시사하며, 따라서 건성안에서의 남성호르몬의 긍정적인 역할을 지지하는 소견으로 생각된다.

한편 estrogen의 경우 meibomian gland의 크기, activity, 지질생산을 감소시킬 수 있는 것으로 보고되었으며,<sup>20-22</sup> 이와 같은 사실들을 고려하면 estrogen이 lacrimal gland의 생리에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 있으나 아직 그 역할에 관해서는 확실히 밝혀진 바가 없다.

### Corneal anatomy and disease

성호르몬은 각막의 구조 및 기능에도 영향을 미칠 수 있는 것으로 알려져 있는데, 이중 각막두께에 미치는 성호르몬의 역할은 아직 불분명하나, 여

성에서의 월경주기, 경구복합 피임제제 사용, 여성호르몬 치료여부가 영향을 미칠 수 있는 것으로 보고되고 있다. Kiely 등<sup>23</sup>은 월경주기 제2일째 및 배란주위기에 각막두께가 증가하는데, 이는 estrogen level과 연관이 있을 것이라고 보고하였다. 이와는 달리 각막두께는 월경주기에 따라 별다른 차이가 없음을 보고한 연구도 있고,<sup>24-26</sup> 오히려 월경기에 가장 얇아짐을 보고한 결과도 있다.<sup>27</sup> 한편 임신에 따른 각막두께의 변화도 보고되었는데, Weinreb 등<sup>28</sup>은 89명의 여성에서 임신 중에는 각막두께가 약 3% 가량 의미 있게 증가한 후, 분만 수주 이내 산전수준으로 돌아오는 것을 발견하였으며, 특히 임신 후반기 2분기 동안 각막두께가 유의하게 증가하는 것으로 보고한 결과도 있다.<sup>29</sup> 또한 폐경 여성에서 각막두께의 변화도 보고되었는데, 건성안 증세를 호소하는 폐경 여성 30명과 증세가 없는 폐경 여성 32명에서 각막두께를 평가한 결과, 건성안을 호소하는 폐경 여성에서 central cornea가 더 얇은 것을 확인하였으며,<sup>30</sup> 여성호르몬 치료 시 각막두께가 증가하고, 안압이 감소하며, lacrimal secretion이 증가하는 것으로 보고되어,<sup>31,32</sup> 역시 estrogen level과 각막두께와의 연관관계에 무게를 두는 결과들을 보고하였다. 그러나 estrogen이 각막두께에 영향을 미친다 하더라도 그 정도의 차이는 크지 않아, 임상적인 의미, 즉 녹내장의 치료방침이나 시력 교정술에 미치는 영향을 크지 않을 것으로 사료되며,<sup>18</sup> 또한 나이에 따른 효과, 즉 매 10년 단위로 평가 시 각막두께가 나이에 따라 감소한다는 기존의 연구결과를 고려하면 estrogen level과 각막두께와의 독립적인 연관관계에 대해서는 추가 연구가 필요한 실정이다.<sup>11</sup>

이와 같은 성호르몬의 영향은 각결막 질환의 경과에도 영향을 미칠 수 있는 것으로 알려져 있는데, Thygeson's superficial punctate keratitis의 경우 여성에서 남성에 비해 더 유병률이 높고, 병의 정도도 심한 것으로 보고되고 있다.<sup>33,34</sup> Fuch's endothelial dystrophy도 폐경 여성에서 더 흔한 것으로 보고되고 있는데, 이 역시 나이에 따른 estrogen의 변

화가 원인인 것으로 여겨지고 있다.<sup>35</sup> Vernal Keratoconjunctivitis (VKC) 역시 성호르몬의 영향을 받는 것으로 알려져 있는데, 비록 그 병인은 다양하지만, VKC 환자의 conjunctiva에서 estrogen 및 progesterone 수용체가 over-expression된 것은 그 병태생리에 있어서 성호르몬의 영향을 시사하는 소견이라고 하겠다.<sup>36,37</sup>

### Aqueous humor dynamics and glaucoma

Aqueous composition에 미치는 성별 혹은 성호르몬의 영향은 아직 불분명하나, aqueous composition 내에서 testosterone, estradiol, progesterone 농도는 성별간에 차이가 없어, 이들 성호르몬이 aqueous composition 자체에 미치는 영향 혹은 방수 내 호르몬과 혈중 농도 사이의 연관성은 크지 않을 가능성이 있다.<sup>38</sup>

그러나 여성들은 남성에 비해 안구가 짧고, 안구 전방이 더 얇아 전통적으로 악성녹내장의 빈도가 높은 것으로 보고되고 있다.<sup>39,40</sup> 성별에 따른 녹내장의 빈도에 차이가 있다면, 성호르몬이 녹내장에 미치는 영향은 어떠한 것인가? IOP가 월경주기에 따라 변할 수 있으나, IOP와 혈중 luteinizing hormone (LH), FSH, estrone, estradiol, progesterone, testosterone과는 연관이 없는 것으로 보고되었다.<sup>41-43</sup> 그러나 성호르몬과 IOP 사이의 연관관계를 보고한 연구도 있는데, 여성호르몬 치료중인 폐경 여성 32명과 호르몬 치료를 받은 적이 없는 폐경 여성 32명을 대상으로 estradiol, free testosterone, FSH 농도와 IOP 사이의 연관관계를 분석한 결과, 호르몬 치료군과 비치료군 사이에 IOP는 차이가 없었으며, 각각의 군내에서 estradiol 및 FSH 농도와 IOP 사이에는 연관관계가 없었으나, 두 군 모두에서 testosterone 농도와 IOP 사이에 유의한 양의 상관관계가 관찰되어 (호르몬 치료군  $r=0.48$ ,  $p=0.02$ ; 호르몬 비치료군  $r=0.42$ ,  $p=0.003$ ), 폐경 여성에서 혈중 남성호르몬 농도가 높을수록 안압이 상승하는 경향이 있음이 보고되었다.<sup>44</sup>

한편 progesterone의 경우 IOP와 연관관계가 있음을 보고한 결과들이 있는데, 19명의 여성에서 임신 전 분기 동안 추적한 결과, progesterone은 IOP와 역의 상관관계를 보이는 것으로 관찰되었다.<sup>29</sup> 그러나 임신하지 않은 여성 20명을 대상으로 분석한 결과 혈중 progesterone 농도는 IOP와 무관하다고 한 결과도 있고,<sup>45,46</sup> 또한 초경, 경구복합 피임제제의 사용, 여성호르몬 치료 유무, 임신과 분만 등 일평생에 걸친 estrogen과 progesterone에의 노출과 IOP는 무관한 것으로 보고되어<sup>47</sup> 아직 성호르몬과 안압, 녹내장과의 연관관계에 관한 결론은 불분명한 상태이다, 그러나 estrogen-metabolizing enzymes에 관여하는 유전자가 congenital glaucoma의 강한 유전요소라는 보고를 고려하면,<sup>48</sup> 성호르몬과 녹내장과의 연관관계에 대해서는 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

한편 폐경 여성에서 평균 IOP는 폐경 전 여성에 비해 높은 것으로 알려져 있고,<sup>49</sup> Rotterdam Study에서는 50세 이후 폐경된 여성과 비교 시 45세 이전에 비교적 이른 나이에 폐경이 된 경우 primary open-angle glaucoma의 위험도가 약 2.6배 정도 증가하는 것으로 보고하였다.<sup>50</sup> 그러나 폐경 후 여성호르몬 치료가 이를 호전시킬 수 있는가에 대해서는 아직 결론이 불분명한데, Nurses' Health Study에서는 POAG의 위험도가 폐경 연령 혹은 여성호르몬 치료 사용여부와는 무관한 것으로 결론지었다.<sup>51</sup>

### Crystalline lens and cataract

'Female sex'는 모든 종류의 백내장의 위험요소인 것으로 알려져 있다. Dolatowska 등<sup>52</sup>은 senile cataract로 수술을 받은 31~54세 여성 (평균 나이 42.2세) 31명과 백내장의 증거가 없는 37~53세 여성 (평균 나이 44.2세) 31명에서 혈중 estradiol과 FSH 농도를 비교한 결과, 두 군 사이에 유의한 성호르몬 농도의 차이가 있음을 발견하였다. 즉 백내장군에서는 유의하게 폐경기에 해당하는 호르몬 농도를 보였고, 폐경 증상을 가진 여성의 비율도

높았으며, 또한 백내장으로 진단된 여성 내에서 유의하게 estradiol과 FSH 사이에 음의 상관관계가 있음이 발견되었다. 따라서 저자들은 갱년기 증세를 보이는 폐경 전 여성에서는 백내장 여부를 주의 깊게 보아야 한다고 하였으며, 아울러 백내장을 예방하기 위한 폐경기 여성호르몬 치료의 역할에 대해서는 지속적으로 관심이 필요하다고 하였다.

한편 인구집단에서 연령에 따른 안질환과 그 위험요소를 규명하기 위해 수행된 The Pathologies Oculaires Lie'es a' l'Age (POLA) study에서 60세 이상의 여성 1,451명을 대상으로 백내장의 위험도와 혈중 estradiol, total testosterone, SHBG, DHEAS 사이의 연관관계를 분석한 결과, 다른 성호르몬의 경우 백내장의 위험도와 상관관계가 없었으나, DHEAS의 경우 백내장 위험도를 감소시키는 것으로 (odds ratios [OR]=0.79; 95% confidence intervals [CI]: 0.63~0.99) 보고되었다.<sup>53</sup> 저자들은 DHEAS가 백내장의 위험도를 감소시키는 기전으로 그 전구호르몬인 DHEA의 역할을 제시하였는데, 즉 백내장의 주요 기전 중 하나인 oxidative stress를 감소시키는 antioxidant activity를 DHEA가 보이기 때문일 가능성이 있다고 추정하였다. 그러나 여기에 관해서는 추가 연구가 필요한 실정이다.

## Retina

성호르몬은 망막 내 혈관의 흐름에 영향을 줄 수 있는 것으로 알려져 있는데, 폐경 전 여성 22명과 폐경 여성 32명을 대상으로 ophthalmic artery와 central retinal artery에서의 peak systolic velocity (PSV), end-diastolic velocity (EDV), resistance index (RI)와 estradiol, total testosterone 사이의 연관관계를 분석한 결과가 보고되었다.<sup>54</sup> 그 결과, 폐경 전 여성에서 혈중 estradiol 농도와 ophthalmic artery PSV ( $r=0.58, p=0.04$ ), EDV ( $r=0.73, p=0.006$ )가 유의한 양의 상관관계를 보였고, central retinal artery의 RI ( $r=-0.40, p=0.04$ )와는 음의 상관관계를 보였다. 반면 혈중 testosterone의 경우 central retinal artery의 PSV

( $r=-0.49, p=0.04$ )와는 음의 상관관계, RI ( $r=0.53, p=0.02$ )와는 양의 상관관계를 보여, 안구 내 혈류에서 여성호르몬의 긍정적인 효과와 남성호르몬의 부정적인 효과를 시사하는 소견을 보고하였다. 폐경 여성에서도 역시 상기와 유사한 결과를 보였으며, 이와 같은 소견들은 기존에 여성호르몬이 혈관 조직에 대해 가지는 긍정적인 효과, 즉 vasodilatory effect를 안구조직에서도 다시 한번 확인한 것으로 생각된다.

한편 성호르몬이 망막 및 망막 질환에 미치는 영향은 아직 불확실하나, 남성에 비해 여성의 경우 idiopathic macular holes을 보이는 빈도가 더 높고, 그 크기도 큰 것으로 보고되었다.<sup>55,56</sup> The Eye Disease Case-Control Study Group에서 idiopathic macular holes을 가진 환자 198명을 분석한 결과, 환자의 78%가 여성이었으며, 여성호르몬 사용은 macular holes과 음의 상관관계를 보이는 것으로 보고하여,<sup>57</sup> 성호르몬과의 연관관계에 대해서는 지속적인 연구가 필요한 실정이다.

또한 age-related macular degeneration (AMD)의 경우 노령층에서 중심시야소실의 가장 중요한 원인으로 지목되고 있으며, 고령의 폐경 여성에서 약 2배 정도 높은 빈도로 발병하는 것으로 보고되고 있다. 초기 AMD 병변은 retinal pigmented epithelial cells (RPE) 아래 extracellular matrix (ECM) deposits이 점진적으로 축적되고, 비후되면서 진행되는 것으로 알려져 있으며, 이에 관여하는 가장 중요한 물질 중 하나가 바로 matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-14와 같은 trimolecular complex이다. 한편 estrogen은 MMP 발현을 조절하는 주요 인자 중 하나이며,<sup>58,59</sup> 동물실험 결과 ECM deposits이 점진적으로 축적되는 현상을 막는데, estradiol이 ER- $\beta$  수용체를 통해 보호효과가 있음이 보고되어, ER- $\beta$  수용체가 향후 AMD 치료에서 치료적 target이 될 수도 있을 것으로 알려지고 있다.<sup>60</sup> 한편 전술한대로, 인구집단에서 연령에 따른 안질환과 그 위험요소를 규명하기 위해 The Pathologies Oculaires Lie'es a' l'Age (POLA) study가 수행되었는데, 역시 60세 이

상의 여성 1,451명을 대상으로 AMD 위험도와 estradiol, total testosterone, SHBG, DHEAS 사이의 연관관계를 분석한 결과, 다른 성호르몬의 경우 AMD의 위험도와 상관관계가 없었으나, DHEAS의 경우 AMD 위험도 증가와 유의한 상관관계를 보인 것으로 (OR=1.21; 95% CI: 1.01~1.44) 보고되었다.<sup>61</sup> 그러나 DHEAS가 AMD를 증가시키는 기전에 관해서는 저자들도 추가 연구가 필요하다고 밝히고 있다.

한편 성호르몬은 diabetic retinopathy를 가진 환자에서 시력 상실과도 연관이 있을 수 있는데, 이는 diabetic retinopathy로 인한 시력 소실이나 유리체절제술의 위험도가 여성에서 더 크다는 연구결과를 고려하면 추정 가능할 것으로 사료된다.<sup>62</sup> 그러나 구체적으로 성호르몬 농도와 diabetic retinopathy 사이에 관한 보고는 없는 실정이다. 또한 임신은 diabetic retinopathy의 위험인자로 알려져 있는데, 여기에는 vasoactive hormone이나 proinflammatory markers, fibroblast growth factor-2 등이 관여하는 것으로 알려져 있다.<sup>63-65</sup> 따라서 제1형이나 제2형 당뇨를 가진 여성이 임신을 할 경우 임신 첫 1분기

동안에 안과검진을 권하고 있다. 한편 Haffner 등<sup>66</sup>은 제1형 당뇨병으로 진단받은 남성 26명과 여성 22명에서 혈중 testosterone, estradiol, DHEAS, SHBG를 측정하고 혈중 testosterone 농도는 proliferative retinopathy를 가진 남성에서 minimal or no retinopathy를 가진 남성보다 유의하게 높았고, 다른 성호르몬의 경우 proliferative retinopathy 여부와 연관관계가 없어 testosterone 농도가 제1형 당뇨병으로 진단받은 환자에서 retinopathy의 발생과 관련이 있다고 보고하였다.

### 결론

성호르몬과 안질환의 연관관계에 대해서는 연구자마다 결과가 서로 다양하여 분명한 결론을 내리기는 어려운 실정이나, 성호르몬은 안과영역의 다양한 질환, 즉 lacrimal system, corneal anatomy and disease, aqueous humor dynamics and glaucoma, crystalline lens and cataract, retinal disease 등의 발생 및 경과에 영향을 줄 가능성이 있으며, 이와 같은 연관관계가 규명된다면 추후 호르몬을 통한 질환

**Table 1.** Ocular conditions associated with sex steroid

Hormone	Conditions
Estrogen	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Reduction in the size, activity, and lipid production of meibomian glands.<sup>20-22</sup></li> <li>2. Corneal thickening occurred on the second day of the menstrual cycle and around the time of ovulation and appeared to be related to estrogen levels.<sup>23</sup></li> <li>3. Beneficial effects on ocular hemodynamics<sup>54</sup></li> </ol>
Testosterone	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Control the development, differentiation, and lipid production of sebaceous glands throughout the body, and androgen deficiency also leads to meibomian gland dysfunction and evaporative dry eye.<sup>18</sup></li> <li>2. Higher testosterone seems to have a tendency to increase IOP in menopausal women.<sup>44</sup></li> <li>3. Serum levels are associated with the development of diabetic retinopathy.<sup>66</sup></li> <li>4. Decreased peak systolic velocity and increased resistive index in ocular hemodynamics.<sup>54</sup></li> </ol>
Progesterone	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. For pregnant women, serum levels were inversely correlated with intraocular pressure.<sup>29</sup></li> </ol>
DHEAS	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. A reduced risk of cataract in women with high DHEAS levels.<sup>53</sup></li> <li>2. Higher prevalence of age-related macular degeneration with high DHEAS levels.<sup>61</sup></li> </ol>

IOP, intraocular pressure; DHEAS, dehydroepiandrosterone sulphate.

Jin Ju Kim. Sex Steroid Hormone and Ophthalmic Disease. Korean J Reprod Med 2010.

의 경과 및 예방의 가능성이 제시될 수도 있을 것으로 생각된다. 아직 연구결과가 다양하고, 나이에 따른 변화의 영향을 배제할 수는 없으나, 폐경 이후 다양한 안질환이 증가한다는 기존의 연구결과들을 고려 시, 안과영역에 있어 폐경기 여성호르몬 치료의 긍정적인 역할에 대해서는 특히 지속적인 관심이 요구된다고 하겠다. 마지막으로 현재까지 발표된 다양한 연구결과 중 연관관계가 보고된 것만을 요약하여 보았다 (Table 1).

### 참 고 문 헌

1. Wickham LA, Gao J, Toda I, Rocha EM, Ono M, Sullivan DA. Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 146-53.
2. Gupta PD, Johar K Sr, Nagpal K, Vasavada AR. Sex hormone receptors in the human eye. *Surv Ophthalmol* 2005; 50: 274-84.
3. Coca-Prados M, Ghosh S, Wang Y, Escribano J, Herrala A, Vihko P. Sex steroid hormone metabolism takes place in human ocular cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86: 207-16.
4. Schirra F, Suzuki T, Dickinson DP, Townsend DJ, Gipson IK, Sullivan DA. Identification of steroidogenic enzyme mRNAs in the human lacrimal gland, meibomian gland, cornea, and conjunctiva. *Cornea* 2006; 25: 438-42.
5. Yu HG, Ku SY, Choi J, Kim H, Suh CS, Kim SH, et al. Sex steroid and tropic hormone levels may be associated with postoperative prognosis of vitrectomy in Korean postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* 2010; 17: 161-5.
6. Bandeen-Roche K, Munoz B, Tielsch JM, West SK, Schein OD. Self-reported assessment of dry eye in a population-based setting. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 2469-75.
7. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, Stanislavsky YL, Taylor HR. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998; 105: 1114-9.
8. Sullivan DA. Tearful relationships? Sex, hormones, the lacrimal gland, and aqueous-deficient dry eye. *Ocul Surf* 2004; 2: 92-123.
9. Mathers WD, Stovall D, Lane JA, Zimmerman MB, Johnson S. Menopause and tear function: the influence of prolactin and sex hormones on human tear production. *Cornea* 1998; 17: 353-8.
10. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 1264-8.
11. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 2001; 286: 2114-9.
12. Barney NP. Can hormone replacement therapy cause dry eye? *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 641-2.
13. Wenderlein M, Mattes S. The "dry eye" phenomenon and ovarian function. Study of 700 women pre- and postmenopausal. *Zentralbl Gynakol* 1996; 118: 643-9.
14. Nichols KK, Jones LA, Jackson RD, Zadnik K. Dry eye in postmenopausal women enrolled in the observational study cohort of the Women's Health Initiative [ARVO Abstract]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 2462.
15. Warren DW, Azzarolo AM, Becker L, Bjerrum K, Kaswan RL, Mircheff AK. Effects of dihydrotestosterone and prolactin on lacrimal gland function. *Adv Exp Med Biol* 1994; 350: 99-104.
16. Park SB, Lindahl KJ, Temnycky GO, Aquavella JV. The effect of pregnancy on corneal curvature. *CLAO J* 1992; 18: 256-9.
17. Serrander AM, Peek KE. Changes in contact lens comfort related to the menstrual cycle and menopause. A review of articles. *J Am Optom Assoc* 1993; 64: 162-6.
18. Wagner H, Fink BA, Zadnik K. Sex- and gender-based differences in healthy and diseased eyes. *Optometry* 2008; 79: 636-52.
19. Tamer C, Oksuz H, Sogut S. Androgen status of the nonautoimmune dry eye subtypes. *Ophthalmic Res* 2006; 38: 280-6.
20. Sullivan DA, Schaumberg DA, Suzuki T, Schirra F, Liu M, Richards S, et al. Sex steroids, meibomian gland dysfunction and evaporative dry eye in Sjogren's syndrome. *Lupus* 2002; 11: 667.
21. Sullivan BD, Evans JE, Dana MR, Sullivan DA. Impact of androgen deficiency on the lipid profiles in human meibomian gland secretions. *Adv Exp Med Biol* 2002; 506: 449-58.
22. Yamagami H, Richards SM, Sullivan BD, Liu M, Steagall RJ, Sullivan DA. Gender-associated differences in gene expression

- of the meibomian gland. *Adv Exp Med Biol* 2002; 506: 459-63.
23. Kiely PM, Carney LG, Smith G. Menstrual cycle variations of corneal topography and thickness. *Am J Optom Physiol Opt* 1983; 60: 822-9.
  24. Manchester PT Jr. Hydration of the cornea. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1970; 68: 425-61.
  25. Feldman F, Bain J, Matuk AR. Daily assessment of ocular and hormonal variables throughout the menstrual cycle. *Arch Ophthalmol* 1978; 96: 1835-8.
  26. Hiji NK, Larke JR. Thickness of human cornea measured by topographic pachometry. *Am J Optom Physiol Opt* 1978; 55: 97-100.
  27. el-Hage SG, Beaulne C. Changes in central and peripheral corneal thickness with menstrual cycle. *Am J Optom Arch Am Acad Optom* 1973; 50: 863-71.
  28. Weinreb RN, Lu A, Beeson C. Maternal corneal thickness during pregnancy. *Am J Ophthalmol* 1988; 105: 258-60.
  29. Ziai N, Ory SJ, Khan AR, Brubaker RF. Beta-human chorionic gonadotropin, progesterone, and aqueous dynamics during pregnancy. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 801-6.
  30. Sanchis-Gimeno JA, Lleo-Perez A, Alonso L, Rahhal MS, Martinez-Soriano F. Reduced corneal thickness values in postmenopausal women with dry eye. *Cornea* 2005; 24: 39-44.
  31. Sorrentino C, Affinito P, Mattace Raso F, Loffredo M, Merlino P, Loffredo A, et al. Effect of hormone replacement therapy on postmenopausal ocular function. *Minerva Ginecol* 1998; 50: 19-24.
  32. Affinito P, Di Spiezio Sardo A, Di Carlo C, Sammartino A, Tommaselli GA, Bifulco G, et al. Effects of hormone replacement therapy on ocular function in postmenopause. *Menopause* 2003; 10: 482-7.
  33. van Bijsterveld OP, Mansour KH, Dubois FJ. Thygeson's superficial punctate keratitis. *Ann Ophthalmol* 1985; 17: 150-3.
  34. Nagra PK, Rapuano CJ, Cohen EJ, Laibson PR. Thygeson's superficial punctate keratitis: ten years' experience. *Ophthalmology* 2004; 111: 34-7.
  35. Johnson DH, Bourne WM, Campbell RJ. The ultrastructure of Descemet's membrane. I. Changes with age in normal corneas. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 1942-7.
  36. Bonini S, Lambiase A, Schiavone M, Centofanti M, Palma LA. Estrogen and progesterone receptors in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1995; 102: 1374-9.
  37. Bonini S, Coassin M, Aronni S, Lambiase A. Vernal keratoconjunctivitis. *Eye (Lond)* 2004; 18: 345-51.
  38. Zhang XH, Sun HM, Ji J, Zhang H, Ma WJ, Jin Z, et al. Sex hormones and their receptors in patients with age-related cataract. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29: 71-7.
  39. Lim KJ, Hyung SM, Youn DH. Ocular dimensions with aging in normal eyes. *Korean J Ophthalmol* 1992; 6: 19-31.
  40. Razeghinejad MR, Amini H, Esfandiari H. Lesser anterior chamber dimensions in women may be a predisposing factor for malignant glaucoma. *Med Hypotheses* 2005; 64: 572-4.
  41. Qureshi IA. Intraocular pressure: association with menstrual cycle, pregnancy and menopause in apparently healthy women. *Chin J Physiol* 1995; 38: 229-34.
  42. Qureshi IA, Huang YB, Xi XR, Wu XD. Hormonal changes associated with menstrual cycle have no definite influence on ocular pressure. *Proc Natl Sci Counc Repub China B* 1997; 21: 49-53.
  43. Qureshi IA, Xi XR, Wu XD, Pasha N, Huang YB. Variations in ocular pressure during menstrual cycle. *J Pak Med Assoc* 1998; 48: 37-40.
  44. Toker E, Yenice O, Temel A. Influence of serum levels of sex hormones on intraocular pressure in menopausal women. *J Glaucoma* 2003; 12: 436-40.
  45. Brubaker RF. Flow of aqueous humor in humans [The Friedenwald Lecture]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 3145-66.
  46. Gharagozloo NZ, Brubaker RF. The correlation between serum progesterone and aqueous dynamics during the menstrual cycle. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1991; 69: 791-5.
  47. Abramov Y, Borik S, Yahalom C, Fatum M, Avgil G, Brzezinski A, et al. Does postmenopausal hormone replacement therapy affect intraocular pressure? *J Glaucoma* 2005; 14: 271-5.
  48. Huber JC, Schneeberger C, Tempfer CB. Genetic modelling of the estrogen metabolism as a risk factor of hormone-dependent disorders. *Maturitas* 2002; 42: 1-12.
  49. Qureshi IA. Ocular hypertensive effect of menopause with and without systemic hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 266-9.
  50. Hulsman CA, Westendorp IC, Ramrattan RS, Wolfs RC, Witteman JC, Vingerling JR, et al. Is open-angle glaucoma associated with early menopause? The Rotterdam Study. *Am*



- J Epidemiol 2001; 154: 138-44.
51. Pasquale LR, Kang J, Rosner B, Willett W, Hankinson S. Age at menopause and primary open-angle glaucoma: a prospective study [ARVO Abstract]. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44: 795.
  52. Dolatowska E. The evaluation of estradiol and FSH serum levels in menopausal women with primary cataract. Klin Oczna 2002; 104: 357-61.
  53. Defay R, Pinchinat S, Lumbroso S, Sultan C, Papoz L, Delcourt C. Relationships between hormonal status and cataract in french postmenopausal women: the POLA study. Ann Epidemiol 2003; 13: 638-44.
  54. Toker E, Yenice O, Akpınar I, Aribal E, Kazokoglu H. The influence of sex hormones on ocular blood flow in women. Acta Ophthalmol Scand 2003; 81: 617-24.
  55. Evans JR, Schwartz SD, McHugh JD, Thamby-Rajah Y, Hodgson SA, Wormald RP, et al. Systemic risk factors for idiopathic macular holes: a case-control study. Eye (Lond) 1998; 12(Pt 2): 256-9.
  56. Kumagai K, Ogino N, Demizu S, Atsumi K, Kurihara H, Iwaki M, et al. Clinical features of idiopathic macular holes. Nippon Ganka Gakkai Zasshi 2000; 104: 819-2557.
  57. Risk factors for idiopathic macular holes. The Eye Disease Case-Control Study Group. Am J Ophthalmol 1994; 118: 754-61.
  58. Lei J, Silbiger S, Ziyadeh FN, Neugarten J. Serum-stimulated alpha 1 type IV collagen gene transcription is mediated by TGF-beta and inhibited by estradiol. Am J Physiol 1998; 274: F252-8.
  59. Potier M, Elliot SJ, Tack I, Lenz O, Striker GE, Striker LJ, et al. Expression and regulation of estrogen receptors in mesangial cells: influence on matrix metalloproteinase-9. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 241-51.
  60. Elliot S, Catanuto P, Fernandez P, Espinosa-Heidmann D, Karl M, Korach K, et al. Subtype specific estrogen receptor action protects against changes in MMP-2 activation in mouse retinal pigmented epithelial cells. Exp Eye Res 2008; 86: 653-60.
  61. Defay R, Pinchinat S, Lumbroso S, Sutan C, Delcourt C. Sex steroids and age-related macular degeneration in older French women: the POLA study. Ann Epidemiol 2004; 14: 202-8.
  62. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, Barton F, Aiello LM, Chew EY, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998; 39: 233-52.
  63. Hill DJ, Flyvbjerg A, Arany E, Lauszus FF, Klebe JG. Increased levels of serum fibroblast growth factor-2 in diabetic pregnant women with retinopathy. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 1452-7.
  64. Loukovaara S, Immonen IJ, Yandle TG, Nicholls G, Hiilesmaa VK, Kaaja RJ. Vasoactive mediators and retinopathy during type 1 diabetic pregnancy. Acta Ophthalmol Scand 2005; 83: 57-62.
  65. Loukovaara S, Immonen I, Koistinen R, Hiilesmaa V, Kaaja R. Inflammatory markers and retinopathy in pregnancies complicated with type I diabetes. Eye (Lond) 2005; 19: 422-30.
  66. Haffner SM, Klein R, Dunn JF, Moss SE, Klein BE. Increased testosterone in type I diabetic subjects with severe retinopathy. Ophthalmology 1990; 97: 1270-4.

## = 국문초록 =

성호르몬은 lacrimal system, corneal anatomy and disease, aqueous humor dynamics and glaucoma, crystalline lens and cataract, retinal disease를 포함한 안과영역의 다양한 부위에 영향을 끼칠 수 있다. Androgen은 전신에 걸친 sebaceous glands의 발달, 분화, 지질생성 등에 관여하므로 androgen deficiency는 meibomian gland의 기능장애와 건성안에서 증발을 더욱더 심화시킬 수 있는 것으로 알려져 있다. 반면에 estrogens은 sebaceous glands의 크기, activity, 지질생성을 감소시켜 meibomian gland에서는 androgen과 반대되는 작용을 할 가능성이 있다. 성호르몬은 또한 각막의 구조와 질병경과에도 영향을 줄 수 있는데, 각막이 월경주기 제2일째 및 배란주위기에 두꺼워지며, 폐경 여성에서 여성호르몬 치료 시 각막두께가 증가한다는 사실은 estrogen levels과 각막 두께와의 연관을 시사하는 소견이라고 하겠다. Fuch's dystrophy 역시 폐경 후 여성에서 더 흔히 관찰되어, 나이에 따른 호르몬 변화가 그 원인 중 하나로 지목되고 있으며, vernal keratoconjunctivitis 환자의 각막조직에서는 estrogen과 progesterone 수용체의 overexpression이 발견되어 역시 이들 질환에서의 성호르몬의 역할을 시사한다고 할 수 있겠다. 성호르몬은 안압에도 영향을 미칠 수 있는데, intraocular pressure와 혈중 luteinizing hormone, follicular stimulating hormone (FSH), estrone, estradiol, progesterone, testosterone과는 연관이 없는 것으로 보고한 결과도 있으나, 혈중 progesterone의 경우 특히 임신중인 여성에서 안압과의 연관관계가 보고되었으며, 또한 폐경 여성에서 혈중 남성호르몬 농도가 높을수록 안압이 상승하는 경향이 있음이 보고되었다. 한편 'Female sex'는 모든 종류의 백내장의 위험요소인 것으로 알려져 있다. 백내장으로 진단받은 여성의 경우 호르몬 측정 시 연령 등을 보정하고도 폐경기에 가까운 호르몬 수치를 보였으며, 이들 백내장 환자군내에서는 estradiol과 FSH 농도 사이에 유의한 음의 상관관계가 보고되었다. 또한 DHEAS의 경우 백내장 위험도를 감소시키는 것으로 보고되었고, 그 기전으로 전구호르몬인 DHEA의 역할을 제시되고 있는데, 즉 백내장의 주요 기전 중 하나인 oxidative stress를 감소시키는 antioxidant activity를 DHEA가 보이기 때문일 것으로 추정되고 있다. 성호르몬은 망막 내 혈관의 흐름에도 영향을 줄 수 있는 것으로 알려져 있는데, 안구 내 혈류에서 여성호르몬의 긍정적인 효과와 남성호르몬의 부정적인 효과가 보고되었고, age-related macular degeneration (AMD)의 경우, estradiol이 ER- $\beta$  수용체를 통해 보호효과가 있음이 보고되어, ER- $\beta$  수용체가 향후 AMD 치료에서 치료적 target이 될 수도 있을 것으로 알려지고 있다. 또한 DHEAS의 경우 AMD 위험도를 증가시킬 가능성이 있으며, 당뇨로 진단받은 환자에서는 혈중 testosterone 농도는 당뇨병성 망막병증의 진행과 연관이 있는 것으로 보고되었다. 성호르몬은 안과영역의 다양한 질환과의 연관관계는 아직 추가연구가 필요한 실정이나 다양한 성호르몬이 안질환의 발생 및 경과에 영향을 줄 가능성이 있으며, 이와 같은 연관관계가 규명된다면 추후 호르몬을 통해 질환의 경과 및 예방의 가능성이 제시될 수도 있을 것으로 사료된다. 특히 폐경 이후 다양한 안질환이 증가한다는 기존의 연구결과들을 고려 시, 안과영역에 있어 폐경기 여성호르몬 치료의 긍정적인 역할에 관해서는 지속적인 관심이 요구된다고 하겠다.

**중심단어:** 성별, 성호르몬, 안질환, 안과생리