브루크막 개방 기반 시신경유두 지표들을 이용한 시신경테 너비 규칙의 적용성

Applicability of ISNT Rule Using Bruch's Membrane Opening-based Optic Nerve Head Parameters

최현섭 · 박성표 · 나경익

Hyun Sup Choi, MD, Sung Pyo Park, MD, PhD, Kyeong Ik Na, MD

한림대학교 의과대학 강동성심병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To evaluate the applicability of the ISNT rule (neuroretinal rim thickness order: inferior > superior > nasal > temporal) when using Bruch's membrane opening-based optic nerve head parameters to discriminate between normal and glaucomatous eyes.

Methods: The medical records of 41 normal eyes and 62 open-angle glaucoma eyes were reviewed retrospectively. We analyzed the neuroretinal rim thickness values corresponding to the superior, inferior, nasal, and temporal sides of the optic disc as measured using color stereo optic-disc photographs, Bruch's membrane opening-minimum rim width (BMO-MRW), the BMO-MRW average, and Bruch's membrane opening-minimum rim area (BMO-MRA). The sensitivity and specificity of the ISNT rule in differentiating normal and glaucomatous eyes were compared across the four methods.

Results: In normal and glaucomatous eyes, measuring neuroretinal rim thickness in color stereo optic-disc photographs produced larger values for the superior, inferior, nasal, and temporal sides compared to measurements using BMO-MRW and the BMO-MRW average ($p < 0.001$). With respect to ISNT rule compliance using the four methods, the sensitivities of the BMO-MRW average and BMO-MRA methods were significantly higher than that when disc photographs were used (82.3% vs. 98.4%, $p < 0.05$; and 82.3% vs. 95.2%, $p < 0.05$, respectively). Specificity did not differ significantly among the four methods.

Conclusion: BMO-based optic nerve head parameters exhibited higher diagnostic power for differentiating between normal and glaucomatous eyes based on the ISNT rule, compared with the classic method of using disc photographs.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(8):921-928

Keywords: Bruch's membrane opening-minimum rim area, Diagnostic ability, ISNT rule, Glaucoma optic disc

녹내장은 망막신경절세포와 축삭이 점차 소실되어 망막

신경섬유층이 얇아지며 유두함몰이 커지고, 상응하는 부위에 시야결손이 나타나는 비가역적인 질환이다. 녹내장이 진행함에 따라 시신경결손보다 시신경유두의 구조적 변화가 선행한다고 알려져 있다.¹⁻³ 따라서 시신경의 구조적 손상을 감지하여 녹내장을 조기에 진단하는 것은 병의 경과와 예후에 중요하다. 최근 녹내장 진단을 위한 여러 가지 영상 기법들이 발전되어 왔으나 세극등현미경을 통한 직접적인 시신경 관찰과 시신경 사진은 가장 보편적으로 쓰이는 방법으로 임상에서 중요한 역할을 하고 있다.

■ Received: 2020. 2. 10. ■ Revised: 2020. 3. 30.

■ Accepted: 2020. 7. 24.

■ Address reprint requests to Kyeong Ik Na, MD
Department of Ophthalmology, Kangdong Sacred Heart Hospital, #150 Seongan-ro, Kangdong-gu, Seoul 05355, Korea
Tel: 82-2-2224-2274, Fax: 82-2-470-2088
E-mail: hypocenter@naver.com

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

© 2020 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ISNT 규칙은 녹내장성 시신경 판별을 위해 널리 쓰이고 있는 진단 기법으로, 정상적인 시신경의 경우 시신경테의 두께가 하측>상측>이측>비측 순서대로 나타난다는 것이다.⁴ 기존의 연구에서 ISNT 규칙은 녹내장을 진단하는 데 효과적이며 정상 시신경은 일반적으로 ISNT 규칙을 따른다고 알려졌다.⁵⁻⁷ 하지만 최근 연구에서는 이차원적 시신경 사진을 이용하는 ISNT 규칙의 진단적 한계점들이 보고되었다.⁸⁻¹⁰

최근 브루크막 개방(Bruch's membrane opening, BMO)을 이용한 새로운 시신경 분석 방법이 소개되었다. BMO에서 내경계막까지의 최소 거리인 Bruch's membrane opening-minimum rim width (BMO-MRW)는 녹내장 진단에 유용한 시신경테 인자로 알려졌다.¹¹⁻¹³ 이전의 연구에서 BMO-MRW를 이용한 ISNT 규칙은 기존의 시신경 사진을 이용한 ISNT 규칙보다 더 나은 진단력을 보였다.¹⁰ 이차원적 분석 방법인 Bruch's membrane opening-minimum rim area (BMO-MRA)는 기존의 일차원적인 분석 방법보다 진단적으로 동등하거나 더 나은 것으로 나타났다.^{14,15} 하지만 BMO-MRA를 ISNT 규칙에 적용할 수 있는지는 아직 밝혀지지 않았다. 이에 본 연구에서는 앞서 말한 기존의 시신경 사진에서 적용한 ISNT 규칙에서 확장하여 정상안과 녹내장을 구별하는 데 있어 빛간섭단층촬영으로 구한 구역별 브루크막 개방 기반 지표를 이용한 ISNT 규칙의 적용성을 평가해보고자 한다.

대상과 방법

본 연구는 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였으며, 강동성심병원 임상시험심사위원회(institutional review board, IRB)의 승인을 받아 진행하였다. 2014년 10월부터 2018년 6월까지 강동성심병원 안과에서 개방각녹내장으로 진단된 환자와 정상안 환자의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 모든 대상자는 최대교정시력측정과 자동굴절검사, 세극등현미경검사, 골드만압평안압계검사, 전방각경검사, 중심각막두께측정검사(SP-3000, Tomey co., Nagoya, Japan), 안축장측정검사(Aviso A/B, Rockwall, TX, USA)를 포함한 전반적인 안과검사를 시행 받았으며, 망막신경섬유층 및 시신경유두 촬영(TRC-NW8; Topcon Medical Systems, Inc., Oakland, NJ, USA), 시야검사(Humphrey Field Analyzer, HFA II; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA), 그리고 spectral domain-optical coherence tomography (SD-OCT, Spectralis HRA&OCT, software version 1.10.2.0; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) 검사를 시행하였다. 시야검사는 주시상실이 20% 미만, 가음성과 가양성 반응이

15% 미만인 경우에만 신뢰성 있는 것으로 판단하였다.

정상안은 최대교정시력이 20/40 이상, 안압이 10-21 mmHg의 정상 범위이며 전방각경검사에서 개방각 소견을 보이고 시신경유두와 망막신경섬유층사진에서 시신경테얇음, 시신경유두출혈, 망막신경섬유층결손 등의 녹내장성 변화가 보이지 않으며 SD-OCT에서 정상적인 망막신경섬유층이 관찰되고 시야검사에서 정상으로 판정된 경우로 정의하였다. 정상안 중 녹내장의증은 포함되지 않았다.

개방각녹내장은 전방각경검사서 정상 전방각 소견이며, 녹내장성 시신경병증 및 시야결손이 보이는 경우로 정의하였다. 녹내장성 시신경병증이란 시신경테얇음, 패임, 혹은 시신경 사진에서 시신경테의 전반적인 손실이 있는 경우로 정의하였다. 녹내장성 시야결손은 최소 2번의 신뢰할 수 있는 검사에서 다음의 기준들을 만족하는 경우로 정의하였다: 1) pattern deviation plot에서 가장자리를 제외한 부위에서 역치가 정상의 5% 미만으로 나타난 인접한 3개 이상 점과 그중 한 개 이상은 1% 미만인 경우, 2) glaucoma hemifield test가 outside normal limit인 경우, 3) pattern standard deviation이 정상의 5% 이하로 분류되는 경우.

전체 환자 중 18세 이하, 안저사진이나 시야검사 결과에 영향을 줄 수 있는 각막, 수정체 혹은 유리체혼탁, 녹내장을 제외한 안질환, 전신질환이 있는 경우는 대상에서 제외하였다. 또한 SD-OCT Image Quality score가 20 이하인 경우, 합병증 없이 시행된 백내장수술 외에 안과적 수술의 과거력이 있는 경우, -6.0디옵터 이상의 고도근시, 안축장이 26 mm 이상인 경우, 시신경의 둘레를 명확히 구분할 수 없거나 시신경 사진에서 시신경기울어짐(tilting)이 심하게 있는 등 시신경테두께를 측정하기 어려운 경우는 제외되었다. 시신경기울어짐의 제외 기준은 시신경 사진상 수직경선을 기준으로 시신경의 수직 축이 30° 이상 비틀림(torsion)이 있는 경우와 tilt ratio가 1.5 이상인 경우로 하였다.

컬러 시신경 사진을 통해 1명의 녹내장 전문의가 상측, 하측, 비측, 이측의 시신경테두께와 시신경의 수직, 수평 직경을 평가하였다. 시신경테두께는 시신경유두함몰의 경계와 공막륜의 내경계의 사이의 거리로 정의되었다. 시신경의 장축과 단축이 교차하는 점을 시신경의 중심으로 정의하고 시신경의 중심과 중심와를 이은 선과 수직선을 각각 시신경의 수평, 수직 축으로 정의하였다. 시신경의 수평 축을 기준으로 비측, 이측에 해당하는 시신경테두께와 시신경의 수평 직경을 측정하고 시신경의 수직 축을 기준으로 상측, 하측에 해당하는 시신경테두께와 시신경의 수직 직경을 측정하였다. 시신경유두 사진을 이용한 시신경테두께와 시신경 직경의 측정은 컬러 시신경 사진을 Spectralis HRA&OCT의 내장 소프트웨어를 이용하여 SD-OCT로 얻

어진 적외선 시신경 사진에 오버레이한 결과를 μm 단위로 환산한 후, ImageJ[®] (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA)를 이용하여 2회 측정하였으며 반복 측정된 수치들의 평균을 사용하였다. Tilt ratio는 시신경유두의 수평 직경을 수직 직경으로 나눈 값으로 정의하였다.

SD-OCT를 이용하여 BMO 중심을 기준으로 24개의 방사상 B-scan이 시행되었고 각 B-scan은 시신경 둘레를 7.5° 간격으로 48개의 원형 구역으로 나누어 측정되었다. BMO와 내경계막은 자동으로 분석되었으며 부정확할 경우 녹내장 전문의(K.I.N.)에 의해 수정되었다. BMO-MRW는 각 B-scan 상에서 BMO 점과 inner limiting membrane (ILM) 사이의 최소 거리로 정의되었다. 48개의 스캔 중, 중심와에 가장 근접한 스캔을 수평선, 수평선과 수직에 해당하는 스캔을 수직선으로 정하여 상측, 하측, 비측, 이측에 해당하는 스캔의 BMO-MRW를 측정하고, 수평선과 수직선을 기준으로 시신경 둘레를 4등분한 후 구역별(상측, 하측, 비측, 이측) 평균 BMO-MRW와 수평 및 수직 BMO 직경을 계산하였다. BMO-MRA는 BMO 평면 위 θ 각도로 있는 BMO와 ILM 사이 최소 넓이에 해당하는 각 48개의 사다리꼴의 넓이로 계산되었다. 사다리꼴의 높이는 이 각도에서 시신경 테의 폭(W)으로 구하였다. 사다리꼴의 밑변은 각 구역에서 BMO의 원주, 즉 $2\pi/48$ 로 측정되었으며, r은 BMO 중심에서 각 BMO점까지의 길이로 정의되었다. 사다리꼴의 윗변은 $2\pi/48 \times (r - W \times \cos(\theta))$ 로 계산되었다. 따라서 각 사다리꼴의 넓이는 다음 공식에 의해 계산되었다¹⁴: $\text{Area} = (2\pi/48 + 2\pi/48 \times (r - W \times \cos(\theta))) / 2 \times W$. 하나의 BMO-MRA 구역은 48개의 원형 스캔을 상측, 하측, 비측, 이측을 기준으로 4등분하여 각각의 합으로 구하였다. 중심와에서 BMO 중심의 각도(FoBMO angle, the fovea-to-BMO centroid angle)는 중심와에서 BMO 중심을 연결하는 축과 image frame의 수평축 사이의 각도로 정의하였다(Fig. 1).

모든 통계적 분석은 IBM SPSS ver. 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 이용하였다. 시신경유두 사진을 통해 측정된 시신경테두께와 시신경 직경의 측정자내 신뢰도를 분석하기 위해 급내상관계수(intraclass correlation coefficient)를 실시하였다. 정상안과 녹내장안의 비교는 Mann-Whitney U-test를 이용하였으며 범주형 자료의 분석은 Fischer's exact test를 이용하였다. 각각 측정된 4가지 지표(시신경 사진으로 측정한 시신경테두께, BMO-MRW, BMO-MRW average, BMO-MRA)의 상측, 하측, 비측, 이측에 해당하는 수치를 이용하여 ISNT 규칙의 부합 여부를 조사하였으며 McNemar test를 이용하여 각 지표의 특이도, 민감도를 비교하였다. 시신경 사진과 BMO-MRW를 이용하여 측정한 시신경유두 직경 사이의 상관관계수(R)를 Pearson correlation

test로 산출하였다. 상측, 하측, 비측, 이측에 해당하는 각각의 시신경 사진으로 측정한 시신경유두테두께, BMO-MRW, BMO-MRW average의 측정값 비교에 one-way analysis of variance를 이용하였다. p값이 0.05 미만일 경우에 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

총 103안을 대상으로 하였으며, 이 중 정상안은 41안, 녹내장안은 62안이 포함되었다. 정상안과 녹내장안을 비교하였을 때, 평균 나이는 각각 63.29 ± 8.12 세, 64.03 ± 11.14 세

Figure 1. Definition and calculation of Bruch's membrane opening (BMO)-based optic nerve head parameter using sectoral spectral-domain optical coherence tomography. (A) Horizontal axis and (B) vertical axis on a 30-degree sectoral spectral-domain optical coherence tomography optic nerve head scan. (C) B-scan illustrating the BMO-minimum rim width (BMO-MRW) and angle θ between BMO-MRW and the BMO plane. (D) Each sector of the BMO-minimum rim area (BMO-MRA) was calculated as the area of a trapezium at angle θ above the BMO plane. W = width.

였고, 평균 나이를 포함한 두 군 간의 성별, 방향, 평균 구면렌즈대응치, 안압, 중심각막두께, 안축장은 유의한 차이를 보이지 않았다. 정상안, 녹내장안에서 평균 mean deviation은 각각 -1.16 ± 2.03 dB, -8.63 ± 6.07 dB, 평균 pattern standard deviation은 각각 1.95 ± 1.00 dB, 8.72 ± 4.01 dB, 평균 Visual Field Index는 $98.26 \pm 2.47\%$, $76.89 \pm 17.71\%$ 로 유의한 차이를 보였다. 그 외에 tilt ratio, BMO area, FoBMO 각도에서는 두 군 간의 유의한 차이가 없었다(Table 1).

전체 환자의 시신경유두 사진을 통해 측정된 시신경테두께와 Tilt ratio의 측정자내 급내상관계수는 각각 0.90 (95% confidence interval 0.85-0.94, $p < 0.001$), 0.91 (95% confidence interval 0.89-0.93, $p < 0.001$)이었다. 정상안에서 시신경사진과 BMO-MRW를 이용해서 측정한 시신경유두 직

경은 수평, 수직 모두 유의한 상관관계를 보였으며, 수직 직경이 더 높은 상관성을 나타냈다(horizontal width, $R=0.788$; vertical width, $R=0.816$). 상측, 하측, 이측, 비측 각각의 시신경사진에서 측정한 시신경테두께, BMO-MRW, BMO-MRW average를 비교하였을 때 세 지표 간에 유의한 차이가 있었으며 상측, 하측, 이측, 비측 모두 시신경 사진에서 측정된 시신경테두께가 가장 크게 나타났다(I, $p < 0.001$; S, $p < 0.001$; N, $p < 0.001$; T, $p < 0.001$). 시신경 사진에서 측정된 시신경테두께는 하측>상측>비측>이측 순으로 모두 유의한 차이를 보였으며(397.0 ± 62.4 , 354.1 ± 58.9 , 298.9 ± 47.0 , 262.4 ± 51.7 , 각각, $p < 0.05$), BMO-MRW도 하측>상측>이측>비측 순으로 모두 유의한 차이를 보였다(328.4 ± 48.9 , 297.1 ± 51.8 , 255.5 ± 51.5 , 161.6 ± 37.1 , 각각, $p < 0.05$). 반면에

Table 1. Demographic and clinical characteristics of study subjects

Characteristic	Normal eyes (n = 41)	Glaucomatous eyes (n = 62)	p-value
Age (years)	63.29 ± 8.12	64.03 ± 11.14	0.299*
Sex (male/female)	22:19	29:33	0.549†
Laterality (right/left)	23:18	27:35	0.233†
Spherical equivalent (diopters)	0.08 ± 2.05	-0.50 ± 2.18	0.215*
Intraocular pressure (mmHg)	13.24 ± 6.11	13.45 ± 4.12	0.475*
Central corneal thickness (μm)	537.90 ± 30.66	531.19 ± 32.69	0.374*
Axial length (mm)	23.44 ± 0.86	24.45 ± 1.39	0.053*
SAP mean deviation (dB)	-1.16 ± 2.03	-8.63 ± 6.07	$<0.001^*$
SAP pattern standard deviation (dB)	1.95 ± 1.00	8.72 ± 4.01	$<0.001^*$
SAP Visual Field Index (%)	98.26 ± 2.47	76.89 ± 17.71	$<0.001^*$
Tilt ratio	1.06 ± 0.09	1.08 ± 0.09	0.171*
BMO area (mm ²)	2.20 ± 0.46	2.29 ± 0.43	0.388*
FoBMO angle (°)	-6.22 ± 3.73	-6.64 ± 3.42	0.973*

Values are expressed as mean $\pm$ standard deviation.

SAP = standard automated perimetry; BMO = Bruch's membrane opening; FoBMO = fovea to the axis of Bruch's membrane opening.

*Mann-Whitney U-test; †Fischer's exact test.

Table 2. Comparison of sectoral neuroretinal rim measurement with disc photographs, BMO-MRW, BMO-MRW average, BMO-MRA in normal eyes

	Disc photograph (A)	BMO-MRW (B)	BMO-MRW average (C)	p-value	Post-hoc analysis	BMO-MRA
Disc width (horizontal) (μm)	$1,779.5 \pm 169.9$	$1,691.5 \pm 174.2$	-	<0.001 ($R = 0.788^*$)	-	-
Disc width (vertical) (μm)	$1,690.6 \pm 172.2$	$1,571.9 \pm 176.1$	-	<0.001 ($R = 0.816^*$)	-	-
I (μm)	397.0 ± 62.4	328.4 ± 48.9	307.1 ± 37.7	$<0.001^†$	A > B, C	0.394 ± 0.660 mm ²
S (μm)	354.1 ± 58.9	297.1 ± 51.8	280.1 ± 34.1	$<0.001^†$	A > B, C	0.354 ± 0.636 mm ²
N (μm)	298.9 ± 47.0	255.5 ± 51.5	283.7 ± 46.5	$<0.001^†$	A, B > C	0.355 ± 0.643 mm ²
T (μm)	262.4 ± 51.7	161.6 ± 37.1	184.9 ± 30.9	$<0.001^†$	A > B > C	0.232 ± 0.513 mm ²
Order of thickness‡	I > S > N > T	I > S > N > T	I > S, N > T	-	-	I > S, N > T

Value are expressed as mean $\pm$ standard deviation.

BMO-MRW = Bruch's membrane opening-minimum rim width; BMO-MRA = Bruch's membrane opening-minimum rim area; I = inferior; S = superior; N = nasal; T = temporal.

*Pearson correlation coefficient; †one-way analysis of variance with the Tukey multiple comparison tests; ‡paired t-test with multiple comparisons ($p < 0.05$).

BMO-MRW average, BMO-MRA는 하측이 상측보다 유의하게 컸고(BMO-MRW average, 307.1 ± 37.7 , 280.1 ± 34.1 , 각각, $p < 0.05$; BMO-MRA, 0.394 ± 0.660 , 0.354 ± 0.636 , 각각, $p < 0.05$), 이측이 비측보다 유의하게 컸다(BMO-MRW average, 283.7 ± 46.5 , 184.9 ± 30.9 , 각각, $p < 0.05$; BMO-MRA, 0.355 ± 0.643 , 0.232 ± 0.513 , 각각, $p < 0.05$) (Table 2).

녹내장안에서 시신경 사진과 BMO-MRW를 이용해서 측정한 시신경유두 직경은 수평, 수직 모두 유의한 상관관계를 보였으며, 수직 직경이 더 높은 상관성을 나타냈다(horizontal width, $R=0.794$; vertical width, $R=0.796$). 상측, 하측, 이측, 비측 각각의 시신경 사진에서 측정한 시신경테두께, BMO-MRW, BMO-MRW average를 비교하였을 때 세 지표 간에 유의한 차이가 있었으며 상측, 하측, 이측, 비측 모두 시신경 사진에서 측정한 시신경테두께가 가장 크게 나타났다(I, $p < 0.001$; S, $p < 0.001$; N, $p < 0.001$; T, $p < 0.001$). 시신경 사진에서 측정한 시신경테두께는 정상안과는 달리 상측>비측>이측 순으로 유의한 차이를 나타냈다(242.0 ± 51.0 , 226.5 ± 45.1 , 199.8 ± 48.9 , 각각, $p < 0.05$). BMO-MRW는 상측>비측>이측 순으로 유의한 차이를 보였다(195.3 ± 69.2 , 173.4 ± 46.4 , 134.8 ± 35.4 , 각각, $p < 0.05$). BMO-MRW average와 BMO-MRA에서는 비측과 이측만이 유의한 차이를 보였다(BMO-MRW average, 194.1 ± 38.1 , 141.6 ± 29.3 , 각각, $p < 0.05$; BMO-MRA, 0.255 ± 0.570 , 0.188 ± 0.455 , 각각, $p < 0.05$) (Table 3).

녹내장 진단력 비교를 위해 시신경 사진에서 측정한 시신경테두께, BMO-MRW, BMO-MRW average, BMO-MRA를 이용하여 ISNT 규칙의 부합 여부를 비교해본 결과 민감도는 시신경 사진보다 BMO-MRW average가 유의하게 높

았고(82.3 vs. 98.4 , $p < 0.05$), 시신경 사진보다 BMO-MRA가 유의하게 높은 것으로 나타났다(82.3 vs. 95.2 , $p < 0.05$). 반면에 특이도는 4가지 지표 모두 유의한 차이가 없었다 (Table 4).

고 찰

Jonas et al⁴이 제시한 ISNT 규칙은 정상안의 시신경테두께가 하측, 상측, 비측, 이측 순으로 얇아진다는 것으로 시신경을 관찰하여 정상안과 녹내장안을 구분하기 위한 진단적 방법으로 널리 쓰이고 있다. 이후 ISNT 규칙의 진단

Table 4. Comparison of diagnostic capability of ISNT rule using disc photographs, BMO-MRW, BMO-MRW average, BMO-MRA

	Sensitivity (%) [*]	Specificity (%) [*]
Disc photograph vs. BMO-MRW	82.3 vs. 93.5	51.2 vs. 44.0
Disc photograph vs. BMO-MRW average	82.3 vs. 98.4 [†]	51.2 vs. 36.6
Disc photograph vs. BMO-MRA	82.3 vs. 95.2 [†]	51.2 vs. 36.6
BMO-MRW vs. BMO-MRW average	93.5 vs. 98.4	43.9 vs. 36.6
BMO-MRW vs. BMO-MRA	93.5 vs. 95.2	43.9 vs. 36.6
BMO-MRW average vs. BMO-MRA	98.4 vs. 95.2	36.6 vs. 36.6

I = inferior; S = superior; N = nasal; T = temporal; BMO-MRW = Bruch's membrane opening-minimum rim width; BMO-MRA = Bruch's membrane opening-minimum rim area.

^{*}McNemar test; [†] p -value < 0.05.

Table 3. Comparison of sectoral neuroretinal rim measurement with disc photographs, BMO-MRW, BMO-MRW average, BMO-MRA in glaucomatous eyes

	Disc photograph (A)	BMO-MRW (B)	BMO-MRW average (C)	p -value	Post-hoc analysis	BMO-MRA
Disc width (horizontal) (μ m)	$1,807.8 \pm 170.9$	$1,772.9 \pm 175.3$	-	< 0.001 ($R = 0.794$ [*])		-
Disc width (vertical) (μ m)	$1,684.7 \pm 168.6$	$1,633.4 \pm 181.0$	-	< 0.001 ($R = 0.796$ [*])		-
I (μ m)	234.1 ± 84.2	187.5 ± 76.7	180.0 ± 58.7	< 0.001 [†]	A > B, C	0.249 ± 0.856 mm ²
S (μ m)	242.0 ± 51.0	195.3 ± 69.2	192.0 ± 50.1	< 0.001 [†]	A > B, C	0.258 ± 0.652 mm ²
N (μ m)	226.5 ± 45.1	173.4 ± 46.4	194.1 ± 38.1	< 0.001 [†]	A > B > C	0.255 ± 0.570 mm ²
T (μ m)	199.8 ± 48.9	134.8 ± 35.4	141.6 ± 29.3	< 0.001 [†]	A > B, C	0.188 ± 0.455 mm ²
Order of thickness [‡]	S > N > T	S > N > T	N > T	-	-	N > T

Value are expressed as mean $\pm$ standard deviation.

BMO-MRW = Bruch's membrane opening-minimum rim width; BMO-MRA = Bruch's membrane opening-minimum rim area; I = inferior; S = superior; N = nasal; T = temporal.

^{*}Pearson correlation coefficient; [†]one-way analysis of variance with the Tukey multiple comparison tests; [‡]paired t -test with multiple comparisons ($p < 0.05$).

력을 검증하기 위한 연구들이 시행되어 정상안과 녹내장안을 감별하는 데 유용하다고 밝혀졌으나 최근에 한계점들 또한 보고되고 있다. Sihota et al¹⁶이 scanning laser tomography을 이용한 연구에서 정상안의 71%, 녹내장안의 66%가 ISNT 규칙을 만족해 두 군 간에 유의한 차이가 없었고, Morgan et al¹⁷은 시신경 사진을 분석하여 ISNT 규칙은 개방각녹내장 진단에 제한적이라고 보고하였다. 또한 이전 연구들에서 기존의 ISNT 규칙은 시신경의 크기나 안축장, 근시안 등 다양한 요인에 영향을 받을 수 있다고 밝혀졌다.¹⁸⁻²⁰ 이러한 한계점들을 극복하기 위해 Park et al¹⁰은 시신경 사진과 BMO-MRW를 이용한 ISNT 규칙을 비교하여 BMO-MRW를 이용한 ISNT 규칙이 더 높은 특이도를 보이며 시신경 사진에서 판별하기 힘든 myopic tilted disc 등에도 적용될 수 있음을 제시하였다. 새로운 BMO 기반 지표인 BMO-MRA는 이차원적인 척도로 기존의 SD-OCT 지표들보다 높은 진단력을 가지며 BMO-MRW에 비해 시신경 크기에 덜 영향을 받는 것으로 알려졌다.^{14,15,21} 따라서 본 연구에서는 기존의 시신경 사진으로 측정된 시신경테두께와 BMO-MRW에 더하여 BMO-MRA를 이용한 ISNT 규칙의 적용성을 알아보려고 하였다.

정상안에서 시신경 사진으로 측정된 시신경테두께, BMO-MRW, BMO-MRW average, BMO-MRA의 상측, 하측, 비측, 이측에 해당하는 측정값을 각각 대응표본 *t*-검정으로 비교하였을 때 시신경 사진으로 측정된 시신경테두께와 BMO-MRW의 크기는 하측>상측>비측>이측 순서로 유의한 차이를 보여 ISNT 규칙에 따르는 기존의 연구 결과와 일치하는 경향을 보였다.⁶ 반면에 BMO-MRW average와 BMO-MRA는 하측>상측, 비측>이측 순서로 유의하게 나타났으나, 상측과 비측은 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 이는 시신경 사진이나 BMO-MRW와는 다르게 BMO-MRW average와 BMO-MRA는 시신경을 4등분하여 계산하는 과정에서 상측과 비측 구역이 서로 인접한 부분의 영향이 있기 때문으로 생각된다.

녹내장안에서 같은 방법으로 4가지 지표의 상측, 하측, 비측, 이측에 해당하는 측정값을 비교하였을 때 정상안과는 달리 시신경 사진의 시신경테두께와 BMO-MRW는 상측과 하측의 유의한 차이는 없었고 상측>비측>이측 순으로 나타났으며, BMO-MRW average, BMO-MRA에서도 상측과 하측의 유의한 차이는 없었고 비측>이측만 유의한 차이를 보였다. 이러한 결과는 상측과 하측 망막신경섬유층의 비대칭적인 배열에 따라 하측 망막신경섬유층이 녹내장성 손상에 더 취약하기 때문으로 생각된다.²²⁻²⁴

본 연구에서 시신경 사진으로 측정된 시신경테두께를 이용한 ISNT 규칙의 민감도는 82.3%로 이전의 연구들에서

조사된 민감도(약 37-85%)보다 비교적 높았다.^{5,6,8,9,25} 또한 BMO-MRW average와 BMO-MRA를 이용한 ISNT 규칙의 민감도는 각각 98.4%, 95.2%로 시신경 사진에 비해 통계적으로 유의하게 높아 BMO 기반 지표들이 시신경 사진보다 정상안과 녹내장안을 감별하는 데 우수한 것으로 나타났다. 이러한 결과는 2차원 평면인 시신경 사진과 SD-OCT를 이용하여 시신경을 평가할 때 임상적 결정에 기여하는 해부학적 지표가 서로 달라 발생하는 것으로 보인다.²⁶⁻²⁸ 또한 시신경 사진의 경우 시신경기울어짐이나 유두주위위축, 시신경 주변 망막 혈관에 따라 시신경테두께를 측정하는 것이 시각적으로 영향을 받을 수 있으나 SD-OCT를 이용한 BMO 기반 지표들의 경우 이러한 영향을 덜 받는다는 장점이 있다. Park et al¹⁰의 연구에서 시신경 사진과 BMO-MRW를 이용한 ISNT 규칙의 민감도는 유의한 차이가 없었으나 특이도는 BMO-MRW가 66.3%로 시신경 사진보다 유의하게 높아 본 연구와는 달랐다. 이는 Park et al¹⁰의 연구에서는 녹내장안은 정상안압녹내장만을 대상으로 하였고 정상안에 녹내장의증으로 의뢰된 환자가 다수 포함된 것 등 모집 대상의 차이에서 기인한 것으로 생각된다. 본 연구에서 4가지 지표의 ISNT 규칙 간에 특이도는 유의한 차이가 없었고, 36.6-51.2%로 다른 연구에 비해 상대적으로 낮았다. 이전의 연구들에서 IS 규칙, I-SNT 규칙, 혹은 IST 규칙 등 기존의 ISNT 규칙을 변형하였을 때 64.9-81.9%의 높은 특이도를 보였다.^{7,9,10,25,29} 특이도가 낮다는 것은 정상안에서 ISNT 규칙이 위배되는 경우가 많았다는 것을 뜻한다. 이전의 연구에서 정상안에서 ISNT 규칙을 적용하는데 안축장, 시신경기울어짐, 유두주위위축 등이 영향을 줄 수 있다고 보고되었고 시신경 직경이 큰 경우 실제로 녹내장이 없어도 ISNT 규칙상 녹내장으로 판단될 수 있다고 알려졌다.^{18,19} 특히 Moon et al¹⁹은 정상안의 안축장이 24.5 mm 이상일 때 ISNT 법칙에 위배될 가능성이 높아진다는 결과를 제시하였다. 본 연구에서는 안축장이 26.0 mm 이상인 대상을 제외하였지만 이러한 안축장의 영향을 배제하기 어렵다고 생각된다. 또한 정상안의 평균 시신경 수평 직경은 $1,779.5 \pm 169.9 \mu\text{m}$, 수직 직경은 $1,690.6 \pm 172.2 \mu\text{m}$, BMO area는 $2.20 \pm 0.46 \text{ mm}^2$, 녹내장안의 평균 시신경 수평 직경은 $1,807.8 \pm 170.9 \mu\text{m}$, 수직 직경은 $1,684.7 \pm 168.6 \mu\text{m}$, BMO area는 $2.29 \pm 0.43 \text{ mm}^2$ 로 측정되었으며 이전 연구들 혹은 평균적인 인구 대비하여 크거나 유의미한 차이가 있지는 않았다.^{10,25,30,31} 하지만 시신경 크기의 전체적인 평균값은 크지 않더라도 대상 개개인의 시신경 크기는 다양하게 분포하기 때문에 시신경의 크기가 큰 대상들이 낮은 특이도에 기여하였을 가능성이 있다. 향후 BMO 기반 지표들을 이용한 ISNT 규칙의 낮은 특이도를 보완하기 위한 추

가적인 연구가 필요할 것이다.

본 연구는 몇 가지 한계점이 존재한다. 첫째로 본 연구에 녹내장안은 총 62안이 포함되었는데, 이 중 정상안압녹내장이 56안, 원발개방각녹내장이 6안으로 정상안압녹내장이 대다수를 차지하였다. 일반적으로 원발개방각녹내장과 정상안압녹내장은 시신경의 크기, 시신경유두함몰 등 시신경의 형태에서 다르다고 알려졌으며, 이러한 형태학적 차이가 ISNT 규칙을 적용하는 데 영향을 끼칠 수 있다.^{32,33} 둘째는 시신경 사진에서 시신경테두께를 측정하는 과정에서 검사자의 측정 오차가 있을 수 있다는 점이다. 셋째로 시신경유두 사진 촬영 및 SD-OCT 검사 시행 시 안구의 확대 오차 등이 고려되지 않았다. 결론적으로 기존의 시신경사진을 이용한 ISNT 규칙에 비해 BMO 기반 지표들을 이용한 ISNT 규칙은 정상안과 녹내장안의 감별 및 진단에 임상적으로 더 유용하고 정확한 방법으로 생각된다.

REFERENCES

- Sommer A, Pollack I, Maumenee AE. Optic disc parameters and onset of glaucomatous field loss. I. Methods and progressive changes in disc morphology. *Arch Ophthalmol* 1979;97:1444-8.
- Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1982;100:135-46.
- Johnson CA, Cioffi GA, Liebmann JR, et al. The relationship between structural and functional alterations in glaucoma: a review. *Sem Ophthalmol* 2000;15:221-33.
- Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:1151-8.
- Harizman N, Oliveira C, Chiang A, et al. The ISNT rule and differentiation of normal from glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1579-83.
- Wang Y, Xu L, Jonas JB. Shape of the neuroretinal rim and its correlations with ocular and general parameters in adult Chinese: the Beijing Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2007;144:462-4.
- Maupin E, Baudin F, Arnould L, et al. Accuracy of the ISNT rule and its variants for differentiating glaucomatous from normal eyes in a population-based study. *Br J Ophthalmol* 2020 Jan 20; doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315554. [Epub ahead of print]
- Law SK, Kornmann HL, Nilforushan N, et al. Evaluation of the "IS" rule to differentiate glaucomatous eyes from normal. *J Glaucoma* 2016;25:27-32.
- Poon LY, Solá-Del Valle VD, Turalba AV, et al. The ISNT rule: how often does it apply to disc photographs and retinal nerve fiber layer measurements in the normal population? *Am J Ophthalmol* 2017;184:19-27.
- Park DY, Lee EJ, Han JC, Kee C. Applicability of ISNT rule using BMO-MRW to differentiate between healthy and glaucomatous eyes. *J Glaucoma* 2018;27:610-6.
- Gmeiner JM, Schrems WA, Mardin CY, et al. Comparison of bruch's membrane opening minimum rim width and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in early glaucoma assessment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:OCT575-84.
- Imamoglu S, Celik NB, Sevim MS, et al. Structure-function relationship between the bruch membrane opening-based minimum rim width and visual field defects in advanced glaucoma. *J Glaucoma* 2017;26:561-5.
- Reis ASC, Zangalli CES, Abe RY, et al. Intra- and interobserver reproducibility of Bruch's membrane opening minimum rim width measurements with spectral domain optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol* 2017;95:e548-55.
- Gardiner SK, Ren R, Yang H, et al. A method to estimate the amount of neuroretinal rim tissue in glaucoma: comparison with current methods for measuring rim area. *Am J Ophthalmol* 2014; 157:540-9.e1-2.
- Enders P, Adler W, Schaub F, et al. Novel Bruch's membrane opening minimum rim area equalizes disc size dependency and offers high diagnostic power for glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:6596-603.
- Sihota R, Srinivasan G, Dada T, et al. Is the ISNT rule violated in early primary open-angle glaucoma--a scanning laser tomography study. *Eye (Lond)* 2008;22:819-24.
- Morgan JE, Bourtsoukli I, Rajkumar KN, et al. The accuracy of the inferior>superior>nasal>temporal neuroretinal rim area rule for diagnosing glaucomatous optic disc damage. *Ophthalmology* 2012;119:723-30.
- Pogrebniak AE, Wehrung B, Pogrebniak KL, et al. Violation of the ISNT rule in Nonglaucomatous pediatric optic disc cupping. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:890-5.
- Moon J, Park KH, Kim DM, Kim SH. Factors Affecting ISNT rule satisfaction in normal and glaucomatous eyes. *Korean J Ophthalmol* 2018;32:38-44.
- Qiu K, Wang G, Lu X, et al. Application of the ISNT rules on retinal nerve fibre layer thickness and neuroretinal rim area in healthy myopic eyes. *Acta Ophthalmol* 2018;96:161-7.
- Enders P, Adler W, Kiessling D, et al. Evaluation of two-dimensional Bruch's membrane opening minimum rim area for glaucoma diagnostics in a large patient cohort. *Acta Ophthalmol* 2019;97:60-7.
- Vrabec F. The temporal raphe of the human retina. *Am J Ophthalmol* 1966;62:926-38.
- Pereira ML, Kim CS, Zimmerman MB, et al. Rate and pattern of visual field decline in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2002;109:2232-40.
- Hood DC, Raza AS, de Moraes CG, et al. Glaucomatous damage of the macula. *Prog Retin Eye Res* 2013;32:1-21.
- Lee MW, Shin JH, Kee CW. Discriminating between normal and glaucomatous eyes using the modified ISNT rule. *J Korean Ophthalmol Soc* 2014;55:93-101.
- Neubauer AS, Krieglstein TR, Chrysafis C, et al. Comparison of optical coherence tomography and fundus photography for measuring the optic disc size. *Ophthalmic Physiol Opt* 2006;26:13-8.
- Samarawickrama C, Pai A, Huynh SC, et al. Measurement of optic nerve head parameters: comparison of optical coherence tomography with digital planimetry. *J Glaucoma* 2009;18:571-5.
- Sharma A, Oakley JD, Schiffman JC, et al. Comparison of automated analysis of Cirrus HD OCT spectral-domain optical coherence tomography with stereo photographs of the optic disc. *Ophthalmology* 2011;118:1348-57.

- 29) Pradhan ZS, Braganza A, Abraham LM. Does the ISNT rule apply to the retinal nerve fiber layer? J Glaucoma 2016;25:e1-4.
- 30) Jonas JB, Gusek GC, Guggenmoos-Holzmann I, Naumann GO. Size of the optic nerve scleral canal and comparison with intravital determination of optic disc dimensions. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1988;226:213-5.
- 31) Lee RY, Kao AA, Kasuga T, et al. Ethnic variation in optic disc size by fundus photography. Curr Eye Res 2013;38:1142-7.
- 32) Kiriya N, Ando A, Fukui C, et al. A comparison of optic disc topographic parameters in patients with primary open angle glaucoma, normal tension glaucoma, and ocular hypertension. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2003;241:541-5.
- 33) Woo SJ, Park KH, Kim DM. Comparison of localized nerve fibre layer defects in normal tension glaucoma and primary open angle glaucoma. Br J Ophthalmol 2003;87:695-8.

= 국문초록 =

브루크막 개방 기반 시신경유두 지표들을 이용한 시신경테 너비 규칙의 적용성

목적: 정상안과 녹내장안을 구별하기 위해 브루크막 개방(Brach's membrane opening, BMO) 기반 시신경유두 지표들을 이용한 ISNT 규칙의 적용성을 알아보고자 한다.

대상과 방법: 정상안 41안과 개방각녹내장 62안의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 시신경 사진에서 측정된 시신경테두께, Bruch's membrane opening-minimum rim width (BMO-MRW), BMO-MRW average, Bruch's membrane opening-minimum rim area (BMO-MRA)의 4가지 지표에서 시신경의 상측, 하측, 비측, 이측에 해당하는 값을 분석하였다. 정상안과 녹내장안에서 각각의 지표를 이용한 ISNT 규칙의 부합 여부를 조사하고 민감도와 특이도를 비교하였다.

결과: 정상안과 녹내장안에서 각각 시신경 사진에서 측정된 시신경테두께, BMO-MRW, BMO-MRW average를 비교하였을 때 상측, 하측, 이측, 비측 모두 시신경 사진에서 측정된 시신경테두께가 가장 컸다($p < 0.001$). 네 가지 지표를 이용한 ISNT 규칙의 부합 여부를 비교한 결과 민감도는 시신경 사진보다 BMO-MRW average와 BMO-MRA가 유의하게 높았다(각각 82.3% vs. 98.4%, $p < 0.05$; 82.3% vs. 95.2%, $p < 0.05$). 특이도는 4가지 지표 사이에 유의한 차이가 없었다.

결론: 기존의 시신경 사진을 이용한 ISNT 규칙에 비해 BMO 기반 시신경유두 지표들을 이용한 ISNT 규칙은 정상안과 녹내장안 감별에 더 높은 진단력을 보였다.

〈대한안과학회지 2020;61(8):921-928〉

최현섭 / Hyun Sup Choi

한림대학교 의과대학 강동성심병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Kangdong Sacred Heart Hospital,
Hallym University College of Medicine