빛간섭단층혈관조영술을 이용한 단안 정상안압녹내장에서의 망막모세혈관 분석

Analysis of Retinal Capillary Using Optical Coherence Tomographic Angiography of Unilateral Normal Tension Glaucoma

조창우^{1,2} · 정우현^{1,2} · 김정림^{1,2}

Chang Woo Cho, MD^{1,2}, Woo Hyun Jung, MD^{1,2}, Jung Lim Kim, MD, PhD^{1,2}

인제대학교 의과대학 부산백병원 안과학교실¹, 인제대학교 의과대학 부산백병원 안과질환 T2B 기반구조센터²

Department of Ophthalmology, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine¹, Busan, Korea

Therapeutics Center for Ocular Neovascular Disease, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine², Busan, Korea

Purpose: The purpose of this study was to analyze retinal capillary parameters using optical coherence tomography angiography (OCTA) of the affected eye and the fellow eye of unilateral normal tension glaucoma (NTG) patients and compare the findings with eyes from a normal control group.

Methods: A retrospective cross-sectional study was carried out on patients diagnosed with unilateral NTG (24 affected eyes and 24 fellow eyes each) and normal individuals (29 eyes, the control group). OCTA was used to measure the vascular density (VD) and perfusion density (PD) of the macular area and the peripapillary area.

Results: In the superficial capillary plexus, the fellow eye group of unilateral NTG patients showed a decrease in VD of the inner-inferior and PD of the inner-inferior and outer-average peripapillary area, compared with the normal control group ($p = 0.008$, $p < 0.001$, and $p = 0.001$). In the affected NTG eye group, the VD ($p = 0.014$, $p = 0.011$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, and $p < 0.001$) and PD ($p = 0.017$, $p = 0.023$, $p < 0.001$, $p = 0.001$, and $p < 0.001$) of the total, inner-average, inner-inferior, and outer-inferior peripapillary area, and the outer-inferior macular area decreased compared to the fellow eye and normal control group, as well as the VD of the outer-average peripapillary area ($p = 0.010$). The PD of the outer-average peripapillary area ($p = 0.003$); the VD ($p = 0.041$, $p = 0.008$, $p = 0.006$) and the PD ($p = 0.013$, $p < 0.001$, $p = 0.001$) of the total, inner-inferior, and outer-average macular area; and the PD of the outer-temporal macular area ($p = 0.003$) were lower than the normal control group. There was no difference in the VD or PD obtained from the deep capillary plexus of the macular area among the groups.

Conclusions: It is useful to observe retinal capillary parameters using OCTA for patients with unilateral NTG.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(10):1397-1406

Keywords: Fellow eye, Normal tension glaucoma, Optical coherence tomography, Optical coherence tomography angiography

■ Received: 2021. 4. 1. ■ Revised: 2021. 7. 9.

■ Accepted: 2021. 9. 24.

■ Address reprint requests to Jung Lim Kim, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Inje University Busan Paik Hospital, #75 Bokji-ro, Busanjin-gu, Busan 47392, Korea
Tel: 82-51-890-6016, Fax: 82-51-890-6329
E-mail: pcheck@hanmail.net

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

정상안압녹내장(normal tension glaucoma, NTG)은 안압이 21 mmHg 이하이고 전방각은 열려 있으며,¹ 특징적인 녹내장성 시신경 손상과 그에 상응하는 시야결손을 유발하는 진행성 질환으로² 병태생리학적인 원인은 완전히 규명되어 있지 않지만 혈관성 자율조절장애(vascular dysregulation), 시신경유두 및 주변부의 해부학적 차이, 자가면역성 혈관질환, 전신적인 저혈압과 같은 전신적인 혈관의 이상이 지목된 바 있다.³

© 2021 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.

빛간섭단층혈관조영술은 망막모세혈관 구조를 빠르고 비침습적으로 검사할 수 있으며, 내장된 소프트웨어를 이용하여 단위 면적에서 혈관의 길이로 표시되는 혈관밀도 (vessel density, VD), 해당 면적에서 망막 혈관 내의 적혈구의 움직임을 보인 면적을 나타내는 관류밀도(perfusion density, PD), 오목무혈관부위(foveal avascular zone, FAZ)와 같은 수치를 통한 망막의 혈류에 대한 평가가 가능하다.⁴ 이러한 빛간섭단층혈관조영술을 통하여 얻은 결과는 조영제를 이용한 기존의 형광혈관조영술과 일치하는 소견을 보인다.⁵ 또한 빛간섭단층혈관조영술은 망막질환의 진단 및 검사 뿐만 아니라, 녹내장을 진단하고 진행을 감지하며, 진행 위험을 평가하기 위하여 사용되어 왔다.⁶ 빛간섭단층혈관조영술을 이용한 연구들에서 녹내장 환자의 시신경유두 주변부의 관류가 감소되어 있다는 보고가 있지만,^{7,8} 단안

정상안압녹내장에서 빛간섭단층혈관조영술을 통한 황반부 및 시신경유두 주변부의 혈류인자의 연구, 특히 정상 대조군과 녹내장에 이환된 반대안의 연구는 상대적으로 국내외 보고가 드물다.

이에 정상안압녹내장의 발병과 망막의 혈류 사이에 관련이 있다면, 단안 정상안압녹내장에서 이환안 뿐만 아니라 반대안에도 영향을 미칠 수 있을 것으로 가정하고, 단안 정상안압녹내장 환자의 이환안과 반대안, 대조군에서 빛간섭단층혈관조영술을 이용하여 황반부 및 시신경유두 주변부의 망막모세혈관 인자들을 비교해 보고자 하였다.

대상과 방법

의무기록을 후향적으로 조사하여 2017년 1월부터 2020년

Figure 1. Image analysis of superficial capillary plexus. Superficial retinal layer, which extends from the internal limiting membrane (ILM) to the inner plexiform layer. The superficial retinal layer images of peripapillary area (A) and macular area (C), extend from the ILM to the inner plexiform layer, was obtained by optical coherence tomography angiography. With Bruch's membrane opening as the center of the grid, the early treatment diabetic retinopathy study grid subfield was applied to the peripapillary image. (B) It was applied to macular area also with fovea as the center of the grid. (D) Each area is divided by 3 concentric circles and each circle indicates the boundary of 0.5, 1.5, 3 mm radius from the center. The outer ring-shaped area is segmented into 4 quadrants (superior, nasal, inferior, temporal). Vessel densities and perfusion densities in peripapillary area and macular area were calculated by built-in software. The margin of foveal avascular zone was automatically demarcated, area and perimeter were calculated (E).

6월까지 단일 기관에 내원하여 단안 정상안압녹내장으로 진단 받은 환자를 대상으로 연구 기준에 적합한 24명과, 동일 기간 내에 동일 기관에서 검진 목적으로 안과적 검사를 시행 받은 적이 있는 대상자들 중에서 연구 기준에 적합한 29명을 정상 대조군으로 하였다. 본원에서 처음으로 단안 정상안압녹내장으로 진단 받은 환자를 환자군으로 하였고 안과 검사와 병력상 안과적 질환이 없는 경우를 정상 대조군으로 하였다.

양안 모두 과거 병력 조사, 양안 시력, 굴절력, 골드만안압검사, 세극등검사, 전방각검사, 산동 후 안저검사, 빛간섭단층촬영검사 및 빛간섭단층조영술을 시행 받았던 경우를 포함시켰고 교정시력이 Snellen 시력 기준 20/40 미만, 굴절률이 ± 6 디옵터 이상인 경우는 배제하였다. 전방각이 좁거나 색소성 침착 등의 이상이 나타나는 경우, 정상안압녹내장 이외의 이전 각막, 망막, 포도막, 시신경 등의 질환이 있는 경우, 백내장수술 이외의 다른 안구내 수술 기왕력이 있는 경우, 시신경이나 망막에 영향을 줄 만한 신경과적 질환이 있는 경우를 제외하였다. 환자군에서 분석에 사용한 자료는 정상안압녹내장 진단 당시에 측정된 값을 사용하였고 환자군에서 정상안압녹내장에 이환된 이환안과 그렇지 않은 반대안, 정상 대조군 중에서 양안 모두 조건에 맞을 경우에는 2안 중 1안을 임의적으로 택하여 3군으로 나누었다.

스펙트럼영역 빛간섭단층촬영검사 및 빛간섭단층혈관조영술은 빛간섭단층촬영기(Cirrus™ HD-OCT, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)를 이용하여 산동 후 촬영하였다. 신호 강도가 총 10점 중 6점 미만이거나 눈운동 등 환자의 협조도로 인하여 촬영된 이미지의 질이 떨어지는 경

우는 제외하였다. 모든 스캔은 Cirrus OCTA 소프트웨어(AngioPlex version 10.0, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)를 사용하여 분석되었다.

빛간섭단층촬영검사의 경우 소프트웨어에서 자동적으로 측정된 시신경유두함몰비 및 시신경유두주변부의 평균, 상측, 하측, 비측, 이측 망막신경섬유층 두께를 분석하였다. 망막내층의 두께는 황반부 신경절세포층과 내망상층의 두께를 합한 신경절세포-내망상층(ganglion cell-inner plexiform layer, GCIPL)으로 평가하였고, 평균 신경절세포-내망상층의 두께, 최소 신경절세포-내망상층의 두께, 상측, 상비측, 상이측, 하측, 하비측, 하이측 총 6방향의 신경절세포-내망상층의 두께를 측정하여 비교하였다.

빛간섭단층혈관조영술의 경우, 내장된 소프트웨어에서 제공되는 early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) 영역을 적용하여 6×6 mm 스캔 영역을 시신경유두의 브루크막 개방(Brach membrane opening) 중심과 황반오목의 중심으로부터 반경 0.5 mm 이내의 중심 영역(center), 반경 0.5-1.5 mm 범위의 고리 모양 내측 영역(inner), 반경 1.5-3.0 mm 범위의 고리 모양 외측 영역(outer), 반경 3 mm 이내의 전체 영역(total)으로 나누고, 내측과 외측 영역의 경우 한 번 더 상측, 이측, 비측, 하측으로 나누어 각각의 표층모세혈관층(superficial capillary plexus, SCP)의 혈관밀도와 관류밀도를 측정하였으며, 황반부 FAZ의 면적과 둘레를 확인하였다(Fig. 1). 또한, 이전 연구를 참고하여 내장된 소프트웨어에서 제공되는 투사 효과(projection artifact) 제거를 시행한 황반부의 심층모세혈관층(deep capillary plexus, DCP)의 스캔 이미지를 Image J (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA)를 이용하여 분석, 혈관밀도 및 관류

Figure 2. Image analysis of deep capillary plexus. The deep layer image of macular area, extend from the inner nuclear layer to the outer plexiform layer, was obtained by optical coherence tomography angiography, with removing projection artifacts using the built-in software (A). The obtained image was binarized to measure the perfusion density (B). Blood vessel density was measured by skeletonizing the binarized image (C).

밀도를 측정하였다(Fig. 2).^{9,10}

통계적 분석은 Statistic package for social science version 22.0 program (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하여 모든 검정에서 유의수준 0.05 미만인 경우를 통계학적 의의가 있는 것으로 판정하였다. 단안 정상안압녹내장 환자와 정상 대조군에 속한 대상자의 범주형 자료는 chi 제곱 검정을 사용하여 비교하였다. 단안 정상안압녹내장 환자에서 단안에만 백내장수술을 시행하였던 경우가 없어, 백내장수술의 과거력은 단안 정상안압녹내장 환자와 정상 대조군에 속한 대상자 간의 경우만 분석하였다. 수치형 자료 및 빛간섭단층촬영검사 및 빛간섭단층혈관조영술을 통하여 구한 측정치는 모든 군에 대하여 Kruskal-Wallis 검정을 통하여 비교하였으며, Kruskal-Wallis 검정에서 유의한 경우 Bonferroni 사후검정을 이용하여 이환안군과 정상안군, 반대안군과 정상안군을 비교하였고, 이환안군과 반대안군 비교 시 Wilcoxon signed rank 검정을 시행하였다. 단,

연령의 경우에는 단안 정상안압녹내장 환자와 정상 대조군에 속한 대상자 간의 경우에 대하여 Mann-Whitney *U* test 검정을 시행하였다. 본 연구는 헬싱키선언에 입각한 의학 연구 윤리심의위원회의 승인 아래 진행되었으며, 본 연구와 관련된 이해관계의 상충은 없다(승인 번호: 2021-03-014).

결 과

환자군 24명 중 남성이 11명, 여성이 13명이며 평균 연령은 51.83 ± 14.20 세, 정상 대조군 29명 중 남성이 13명, 여성이 16명이며, 평균 연령은 52.90 ± 13.68 세였다. 나이, 성별, 굴절률, 최대교정시력, 평균 안압, 당뇨, 고혈압의 유병률은 단안 정상안압녹내장 환자와 정상 대조군에 속한 대상자 간의 차이를 보이지 않았다(Table 1).

빛간섭단층촬영검사를 통하여 구한 시신경유두함몰비를 비교하였을 때에는 이환안군에서 반대안군에 비하여 통계

Table 1. Demographics characteristics

Characteristic	NTG-affected eyes (1, n = 24)	Fellow eyes (2, n = 24)	Normal control (3, n = 29)	p-value* (1, 2 & 3)
Sex (M/F)	11/13	11/13	13/16	0.942
Pseudophakia	1 (4.17)	1 (4.17)	3 (10.34)	0.397
DM	1 (4.17)	1 (4.17)	6 (20.69)	0.084
HTN	7 (29.17)	7 (29.17)	4 (13.79)	0.170
Age (years)	51.83 ± 14.20	51.83 ± 14.20	52.90 ± 13.68	0.681
BCVA (logMAR)	0.04 ± 0.09	0.03 ± 0.77	0.02 ± 0.10	0.797
S.E. (diopters)	-2.30 ± 2.49	-2.15 ± 2.51	-1.25 ± 1.59	0.155
IOP (mmHg)	15.17 ± 3.00	15.83 ± 2.91	15.62 ± 2.98	0.729

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation or number (%).

NTG = normal tension glaucoma; M/F = male/female; DM = diabetes mellitus; HTN = hypertension; BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; S.E. = spherical equivalent; IOP = intraocular pressure.

*p-values derived from Mann-Whitney *U* test (for age), or Kruskal-Wallis test (for BCVA, IOP and S.E) or chi-squared test (for others).

Table 2. Comparison between RNFL thickness & C/D ratio

Parameters	NTG-affected eyes (1, n = 24)	Fellow eyes (2, n = 24)	Normal control (3, n = 29)	Kruskal-Wallis test (1 & 2 & 3)	Bonferroni post-hoc analysis* (1 & 3)	Bonferroni post-hoc analysis* (2 & 3)	Wilcoxon signed rank test* (1 & 2)
C/D ratio	0.70 ± 0.10	0.60 ± 0.13	0.64 ± 0.15	0.020 [†]	0.321	1.000	<0.001 [†]
RNFL							
Average (μ m)	78.54 ± 8.38	91.13 ± 7.9	94.21 ± 12.23	<0.001 [†]	<0.001 [†]	0.815	<0.001 [†]
Superior (μ m)	99.42 ± 19.57	110.13 ± 13.58	117.66 ± 21.03	0.007 [†]	0.002 [†]	0.459	0.013 [†]
Temporal (μ m)	68.75 ± 13.32	77.17 ± 15.54	72.17 ± 13.79	0.292			
Inferior (μ m)	84.21 ± 15.79	115.71 ± 15.82	123.00 ± 20.64	<0.001 [†]	<0.001 [†]	0.448	<0.001 [†]
Nasal (μ m)	59.75 ± 9.21	61.00 ± 7.69	64.79 ± 10.97	0.193			

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

RNFL = retinal nerve fiber layer; C/D ratio = cup-to-disc ratio; NTG = normal tension glaucoma.

*Bonferroni post-hoc analysis and Wilcoxon signed rank were performed only when it was statistically significant in Kruskal-Wallis test; [†]p < 0.05.

Table 3. Comparison between GCIPL thickness

GCIPL thickness	NTG-affected eyes (1, n = 24)	Fellow eyes (2, n = 24)	Normal control (3, n = 29)	Kruskal-Wallis test (1 & 2 & 3)	Bonferroni post-hoc analysis* (1 & 3)	Bonferroni post-hoc analysis* (2 & 3)	Wilcoxon signed rank test* (1 & 2)
Average (μm)	71.79 ± 6.20	81.17 ± 5.62	82.79 ± 5.29	<0.001 [†]	<0.001 [†]	0.940	<0.001 [†]
Superior (μm)	76.00 ± 9.94	81.79 ± 6.24	82.72 ± 5.64	0.022 [†]	0.006 [†]	1.000	0.002 [†]
Superotemporal (μm)	75.50 ± 10.40	80.50 ± 6.01	82.62 ± 5.61	0.008 [†]	0.004 [†]	0.962	<0.004 [†]
Inferotemporal (μm)	64.13 ± 10.04	80.88 ± 5.49	83.45 ± 5.41	<0.001 [†]	<0.001 [†]	0.624	<0.001 [†]
Inferior (μm)	64.00 ± 11.57	77.92 ± 6.50	81.24 ± 5.86	<0.001 [†]	<0.001 [†]	0.467	<0.001 [†]
Inferonasal (μm)	71.92 ± 10.38	81.83 ± 6.51	83.00 ± 5.92	<0.001 [†]	<0.001 [†]	1.000	<0.001 [†]
Superonasal (μm)	79.42 ± 9.10	84.17 ± 6.76	84.52 ± 6.31	0.030 [†]	0.051	1.000	0.001 [†]

Values are presented as mean ± standard deviation.

GCIPL = ganglion cell-inner plexiform layer; NTG = normal tension glaucoma.

*Bonferroni post-hoc analysis and Wilcoxon signed rank were performed only when it was statistically significant in Kruskal-Wallis test; [†]p < 0.05.

Table 4. Comparison of SCP OCTA parameters in peripapillary area

OCTA parameters	NTG-affected eyes (1, n = 24)	Fellow eyes (2, n = 24)	Normal control (3, n = 29)	Kruskal-Wallis test (1 & 2 & 3)	Bonferroni post-hoc analysis* (1 & 3)	Bonferroni post-hoc analysis* (2 & 3)	Wilcoxon signed rank test* (1 & 2)
VD center (mm ⁻¹)	2.30 ± 2.19	3.48 ± 2.75	3.36 ± 3.57	0.368			
VD inner (mm ⁻¹)							
Average	15.35 ± 2.15	17.16 ± 1.63	16.63 ± 1.62	0.011 [†]	0.041 [†]	0.907	<0.001 [†]
Superior	17.58 ± 2.36	17.40 ± 2.74	17.40 ± 2.94	0.931			
Temporal	13.27 ± 4.71	15.25 ± 4.18	15.11 ± 3.83	0.258			
Inferior	13.26 ± 3.62	17.76 ± 3.58	16.71 ± 2.74	<0.001 [†]	<0.001 [†]	0.671	<0.001 [†]
Nasal	17.33 ± 2.07	18.22 ± 2.07	17.32 ± 2.31	0.265			
VD outer (mm ⁻¹)							
Average	17.50 ± 2.85	18.54 ± 1.06	18.89 ± 1.28	0.010 [†]	0.030 [†]	1.000	0.040 [†]
Superior	17.70 ± 2.78	18.63 ± 1.01	18.78 ± 1.58	0.213			
Temporal	16.98 ± 2.91	19.64 ± 1.12	19.88 ± 1.15	0.089			
Inferior	16.97 ± 3.42	18.70 ± 1.81	19.10 ± 1.09	<0.001 [†]	0.001 [†]	1.000	0.003 [†]
Nasal	17.70 ± 2.78	17.26 ± 2.33	17.78 ± 1.89	0.753			
VD total (mm ⁻¹)	16.59 ± 2.39	17.78 ± 1.00	17.94 ± 1.06	0.014 [†]	0.011 [†]	1.000	0.003 [†]
PD center (ratio)	0.059 ± 0.060	0.087 ± 0.075	0.093 ± 0.105	0.444			
PD inner (ratio)							
Average	0.404 ± 0.059	0.450 ± 0.046	0.440 ± 0.045	0.023 [†]	0.041 [†]	1.000	<0.001 [†]
Superior	0.473 ± 0.065	0.466 ± 0.085	0.456 ± 0.101	0.864			
Temporal	0.325 ± 0.121	0.358 ± 0.109	0.373 ± 0.102	0.287			
Inferior	0.354 ± 0.114	0.429 ± 0.102	0.453 ± 0.076	<0.001 [†]	<0.001 [†]	1.000	<0.001 [†]
Nasal	0.456 ± 0.065	0.464 ± 0.061	0.458 ± 0.069	0.444			
PD outer (ratio)							
Average	0.444 ± 0.077	0.468 ± 0.031	0.481 ± 0.035	0.003 [†]	0.036 [†]	1.000	0.128
Superior	0.457 ± 0.077	0.481 ± 0.033	0.489 ± 0.043	0.143			
Temporal	0.454 ± 0.086	0.482 ± 0.027	0.487 ± 0.029	0.411			
Inferior	0.442 ± 0.080	0.479 ± 0.050	0.496 ± 0.031	0.001 [†]	0.003 [†]	0.837	0.014 [†]
Nasal	0.421 ± 0.091	0.435 ± 0.065	0.450 ± 0.051	0.556			
PD total (ratio)	0.424 ± 0.065	0.453 ± 0.029	0.460 ± 0.029	0.017 [†]	0.012 [†]	1.000	0.009 [†]

Values are presented as mean ± standard deviation.

SCP = superficial capillary plexus; OCTA = optical coherence tomography angiography; NTG = normal tension glaucoma; VD = vessel density; PD = perfusion density; center = circular area with 0.5 mm for its radius centered at Bruch's membrane opening (BMO); inner = ring-shaped area about 0.5-1.5 mm centered at BMO; outer = ring-shaped area about 1.5-3.0 mm centered at BMO; total = circular area with 3 mm for its radius centered at BMO.

*Bonferroni post-hoc analysis and Wilcoxon signed rank were performed only when it was statistically significant in Kruskal-Wallis test; [†]p < 0.05.

적으로 유의하게 증가되어 있었다($p=0.020$). 망막신경섬유층 두께를 분석하였을 때에는 이환안군에서 반대안군에 비하여 평균, 상측, 하측 망막신경섬유층 두께의 감소를 보였으며(각각 $p<0.001$, $p=0.007$, $p<0.001$), 반대안군과 대조군 간의 차이는 없었다(Table 2).

신경절세포-내망상층의 두께를 비교하였을 때는 평균 신경절세포-내망상층의 두께 및 상측, 상이측, 하비측, 하측, 하이측 신경절세포-내망상층의 두께 모두 이환안군에서 반대안군 및 정상 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 감소되어 있었으며(각각 $p<0.001$, $p=0.022$, $p=0.008$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$), 상비측 신경절세포-내망상층의 두께의 경우 이환안군에서 반대안군에 비하여 통계적으로 유의하게 감소되어 있었다($p=0.030$). 평균 및 모든 영역에서 반대안군과 정상 대조군 간의 의미 있는 차이는 보이지 않았다(Table 3).

빛간섭단층혈관조영술검사서 시신경유두 주변부의 표층모세혈관층의 혈류 관련 수치를 비교하였을 때, 단안 정상안압녹내장이 있는 환자의 이환안군에서 반대안군 및 정상 대조군보다 전체, 내측 평균, 내측 중 하측, 외측 평균, 외측 중 하측 영역의 혈관밀도의 감소(각각 $p=0.014$, $p=0.011$, $p<0.001$, $p=0.010$, $p<0.001$) 및 전체, 내측 평균, 내측 중 하측, 외측 중 하측 영역의 관류밀도의 감소(각각 $p=0.017$, $p=0.023$, $p<0.001$, $p=0.001$)를 보였다. 또한, 이환안군에서 정상 대조군보다 외측 영역 평균의 관류밀도의 감소($p=0.003$)를 보였다(Table 4).

빛간섭단층혈관조영술검사서 황반부의 표층모세혈관층의 혈류 관련 수치를 비교하였을 때, 단안 정상안압녹내장이 있는 환자의 이환안군에서 반대안군 및 정상 대조군

보다 외측 중 하측 영역의 혈관밀도 감소($p<0.001$) 및 내측 중 하측, 외측 평균, 외측 중 하측 영역의 관류밀도의 감소(각각 $p<0.001$, $p=0.001$, $p<0.001$)를 보였으며, 이환안군에서 정상 대조군보다 전체, 외측 영역 평균 혈관밀도의 감소($p=0.006$, $p=0.041$) 및 전체, 외측 중 이측 영역 관류밀도의 감소($p=0.013$, $p=0.003$)를 보였다(Fig. 3). 또한 이환안군 및 반대안군에서 정상 대조군보다 내측 중 하측 영역의 혈관밀도 감소($p=0.008$) 및 내측 중 하측 영역 및 외측 영역 평균의 관류밀도의 감소($p<0.001$, $p=0.001$)를 보였다. 중심 오목무혈관부위의 넓이와 둘레는 이환안군 및 반대안군 사이, 반대안군 및 정상 대조군 사이의 양 경우 모두에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 5). 빛간섭단층혈관조영술검사서 황반부의 심층모세혈관층의 혈류 관련 수치를 비교하였을 때, 단안 정상안압녹내장이 있는 환자의 이환안군과 반대안군 및 반대안군과 정상 대조군 간에서 혈관밀도 및 관류밀도의 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 6).

고 찰

본 연구에서 정상안압녹내장의 이환안군은 반대안군에 비해 시신경유두 주변부 전체, 내측 평균, 내측 중 하측, 외측 중 하측 영역의 혈관밀도와 관류밀도 감소, 황반부 외측 중 하측 영역의 혈관밀도 및 관류밀도 감소를 보였고, 정상 대조군에 비해 시신경유두 주변부 전체, 내측 평균, 내측 중 하측, 외측 평균, 외측 중 하측 영역의 혈관밀도와 관류밀도 감소 및 황반부 전체, 내측 중 하측, 외측 평균, 외측 중 하측 영역의 혈관밀도와 관류밀도 감소를 보였다. 빛간

Figure 3. Example of the superficial capillary plexus images analysis. The example of the superficial capillary plexus images of patient with right unilateral normal tension glaucoma (NTG) and normal control patient, the vessel density of the outer-inferior macular area of the NTG affected eye (15.3 mm^{-1}) (A) was decreased compared to the NTG patient's fellow eye (18.8 mm^{-1}) (B) and the normal control eye (19.7 mm^{-1}) (C).

Table 5. Comparison of SCP OCTA parameters in macular area

OCTA parameters	NTG-affected eyes (1, n = 24)	Fellow eyes (2, n = 24)	Normal control (3, n = 29)	Kruskal-Wallis test (1 & 2 & 3)	Bonferroni post-hoc analysis* (1 & 3)	Bonferroni post-hoc analysis* (2 & 3)	Wilcoxon signed rank test* (1 & 2)
VD center (mm ⁻¹)	9.45 ± 3.19	8.50 ± 2.82	9.88 ± 3.47	0.253			
VD inner (mm ⁻¹)							
Average	18.32 ± 1.46	17.88 ± 1.32	18.58 ± 0.75	0.183			
Superior	18.76 ± 1.33	18.10 ± 1.34	18.46 ± 0.88	0.075			
Temporal	17.85 ± 2.16	17.57 ± 1.56	18.61 ± 0.84	0.019 [†]	0.254	0.058	0.084
Inferior	17.78 ± 1.88	17.69 ± 2.09	18.91 ± 0.81	0.008 [†]	0.045 [†]	0.027 [†]	0.489
Nasal	18.85 ± 1.26	18.16 ± 1.34	18.48 ± 1.23	0.146			
VD outer (mm ⁻¹)							
Average	17.53 ± 1.57	18.02 ± 1.54	18.77 ± 0.62	0.006 [†]	0.003 [†]	0.129	0.235
Superior	18.47 ± 1.36	18.20 ± 1.98	18.84 ± 0.87	0.517			
Temporal	16.36 ± 2.54	16.49 ± 2.69	17.51 ± 1.08	0.141			
Inferior	15.99 ± 2.42	17.63 ± 2.30	18.76 ± 0.94	<0.001 [†]	<0.001 [†]	0.127	0.016 [†]
Nasal	19.25 ± 1.40	19.93 ± 0.93	19.88 ± 0.93	0.191			
VD total (mm ⁻¹)	17.48 ± 1.54	17.73 ± 1.44	18.47 ± 0.59	0.041 [†]	0.018 [†]	0.108	0.502
PD center (ratio)	0.214 ± 0.075	0.192 ± 0.063	0.221 ± 0.090	0.347			
PD inner (ratio)							
Average	0.446 ± 0.036	0.431 ± 0.032	0.451 ± 0.021	0.054			
Superior	0.461 ± 0.031	0.445 ± 0.034	0.442 ± 0.055	0.136			
Temporal	0.441 ± 0.055	0.429 ± 0.040	0.450 ± 0.021	0.080			
Inferior	0.428 ± 0.049	0.420 ± 0.051	0.461 ± 0.022	<0.001 [†]	0.017 [†]	0.002 [†]	0.361
Nasal	0.452 ± 0.030	0.433 ± 0.040	0.443 ± 0.032	0.156 [†]			
PD outer (ratio)							
Average	0.437 ± 0.039	0.437 ± 0.066	0.470 ± 0.018	0.001 [†]	0.030 [†]	0.031 [†]	0.376
Superior	0.444 ± 0.089	0.459 ± 0.051	0.475 ± 0.022	0.222			
Temporal	0.381 ± 0.092	0.407 ± 0.069	0.437 ± 0.028	0.003 [†]	0.011 [†]	0.336	0.176
Inferior	0.391 ± 0.095	0.440 ± 0.059	0.475 ± 0.028	<0.001 [†]	<0.001 [†]	0.187	0.016 [†]
Nasal	0.460 ± 0.093	0.495 ± 0.024	0.493 ± 0.025	0.351			
PD total (ratio)	0.433 ± 0.038	0.438 ± 0.036	0.459 ± 0.016	0.013 [†]	0.010 [†]	0.061	0.449
FAZ area (mm ²)	0.297 ± 0.109	0.331 ± 0.105	0.291 ± 0.121	0.422			
FAZ perimeter (mm)	2.246 ± 0.147	2.429 ± 0.582	2.187 ± 0.448	0.419			

Values are presented as mean ± standard deviation.

SCP = superficial capillary plexus; OCTA = optical coherence tomography angiography; NTG = normal tension glaucoma; VD = vessel density; PD = perfusion density; center = circular area with 0.5 mm for its radius centered at fovea; inner = ring-shaped area about 0.5-1.5 mm centered at fovea; outer = ring-shaped area about 1.5-3.0 mm centered at fovea; total = circular area with 3 mm for its radius centered at fovea; FAZ = foveal avascular zone.

*Bonferroni post-hoc analysis and Wilcoxon signed rank were performed only when it was statistically significant in Kruskal-Wallis test; [†]p < 0.05.

Table 6. Comparison of DCP OCTA parameters in macular area

OCTA parameters	NTG-affected eyes (1, n = 24)	Fellow eyes (2, n = 24)	Normal control (3, n = 29)	Kruskal-Wallis test (1 & 2 & 3)
PD total (ratio)	0.229 ± 0.028	0.229 ± 0.029	0.236 ± 0.040	0.455
VD total (mm ⁻¹)	9.00 ± 1.00	8.99 ± 0.98	9.20 ± 1.34	0.522

Values are presented as mean ± standard deviation.

DCP = deep capillary plexus; OCTA = optical coherence tomography angiography; NTG = normal tension glaucoma; PD = perfusion density; total = circular area with 3 mm for its radius centered at fovea; VD = vessel density.

섭단층혈관조영술을 통하여 시신경유두와 황반부의 표층 모세혈관층을 상측, 하측, 비측, 이측으로 나누어 이환안과 반대안, 이환안과 정상안을 각각 비교할 시 주로 하측의 영

역에서 혈관밀도 및 관류밀도의 감소를 보였으며, 이는 정상안압녹내장에서 원발개방각녹내장에 비해 하측과 하이 측 시신경유두에 두께의 유의한 감소를 보였다는 연구 결

과들과^{11,12} 하측 시신경테의 너비가 얇은 시신경에서 정상 안압녹내장의 발생 위험이 증가한다는 이전의 연구 결과들과 비슷한 양상을 보인다.^{13,14}

정상안압녹내장에서 안압상승이 관찰되지 않음에도 불구하고, Collaborative Normal Tension Glaucoma Study (CNTGS)에서 정상안압녹내장에서의 안압하강의 이점을 밝혀낸 이래,¹⁵ 현재 정상안압녹내장의 치료는 원발개방각 녹내장과 유사하게 일차적으로 안압하강을 목표로 하고 있다. 하지만 앞서 기술하였듯이, 정상안압녹내장에서 안압 이외의 인자로 인한 원인이 있을 수 있으므로 이들에 대한 치료의 중요성이 부각되고 있다. Low-Pressure Glaucoma Treatment Study (LoGTS)는 정상안압녹내장의 치료에 있어 신경 보호 효과와 같은 안압과 독립적인 요소의 중요성에 대하여 밝힌 바 있다.¹⁶ 본 연구에서도 정상안압녹내장의 이환안군에서 반대안군 및 정상 대조군보다 망막혈류 관련 지표가 감소되었으므로 정상안압녹내장의 진단 및 치료에 있어 혈류와 관련된 요소에 대한 고려가 필요할 것으로 사료된다.

이전 빛간섭단층혈관조영술을 이용한 정상안압녹내장에 대한 연구에서, 정상안압녹내장 이환안에서 정상 대조군에 비하여 시신경유두 비측을 제외한 영역의 망막신경섬유층으로의 망막혈류와 시신경유두 주변 전체 영역의 모세혈관 밀도의 저하가 관찰되었으며, 이는 빛간섭단층촬영 및 시야검사의 결과와도 일치하는 소견을 보였다.¹⁷ 다른 연구에서도 정상안압녹내장 이환안에서 정상 대조군에 비하여 시신경유두 주변부 표층모세혈관총의 혈관밀도의 감소가 관찰됨을 보였다.¹⁸ 본 연구에서도 이전 연구 결과와 비슷하게 표층모세혈관총의 혈류인자의 감소가 단안 정상안압녹내장 환자의 이환안에서 나타남을 관찰하였다.

본 연구에서 단안 정상안압녹내장 반대안에서 망막신경섬유층 및 망막신경절세포의 손상은 관찰되지 않았고 빛간섭단층촬영검사에서 정상안압녹내장의 반대안군과 정상 대조군 간의 망막신경섬유층 및 신경절세포-내망상층의 두께의 차이는 보이지 않았으므로 구조적으로 정상 대조군과 차이가 없다고 볼 수 있다. 빛간섭단층혈관조영술을 이용하여 표층모세혈관총을 비교하면, 정상안압녹내장의 반대안군은 대조군에 비해 시신경유두 주변부의 혈관밀도 및 관류밀도의 차이는 없었으며, 황반부의 내측 중 하측 영역의 혈관밀도와 관류밀도 감소, 외측 영역 평균의 관류밀도 감소를 보였다. 이는 시신경유두의 모세혈관망은 혈관과 분지들이 밀집되어 있어 경미한 허혈성 손상을 평가하기 어려울 수 있고, 황반부는 망막동맥에 의해서만 혈액 공급을 받고 다른 조직에 비해 산소소비량이 높아 비교적 허혈성 손상에 취약한 특성이 영향을 주었을 것으로 생각해 볼

수 있겠다.^{19,20} 이러한 변화가 정상안압녹내장 발생과 관련이 있는지에 관해서 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

단안 녹내장의 반대안과 정상 대조군을 비교한 연구들을 살펴보면, 단안 시야전단계 녹내장에서 빛간섭단층혈관조영술을 통하여 시신경유두 주변부 모세혈관의 혈관밀도를 비교하였을 때, 단안 시야전단계 녹내장 이환안군은 반대안군과 대조군에 비해 시신경유두 주변부의 혈관밀도의 감소를 보였으나, 반대안군과 정상 대조군 간의 시신경유두 주변부의 혈관밀도의 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 본 연구와 일치하는 결과를 보였지만 해당 연구에서 녹내장 이환안의 치료 전 평균 안압은 23.0 ± 1.8 mmHg였으며, 이환안과 반대안의 안압의 비대칭을 연구 대상의 포함 기준의 하나로 하였기 때문에 단안 정상안압녹내장이 아닌 원발개방각녹내장을 포함한 결과인 점을 고려하여야 한다.²¹ 단안 정상안압녹내장 환자의 이환안군 및 반대안군과 정상 대조군을 비교한 연구에서는 녹내장 이환안군은 반대안군과 대조군에 비해 시신경유두 주변부의 혈관밀도의 감소를 보였으나, 반대안군과 정상 대조군 간의 시신경유두 주변부의 혈관밀도의 유의한 차이를 보이지 않았으며 이는 본 연구와 일치하는 결과를 보였다.²² 하지만 황반부의 분석을 시행하지 않아 본 연구의 황반부 결과와는 비교할 수 없었다.

심층모세혈관총의 경우, 이전 연구에서 정상안압녹내장 이환안과 정상 대조군 간에 관류밀도 및 혈관밀도의 차이를 보이지 않았고,²² 이는 본 연구의 결과와 일치하는 양상을 보였다. 반대안의 경우에도 정상 대조군 간에 관류밀도 및 혈관밀도의 차이를 보이지 않았다. 이는 표층모세혈관총의 경우 하나의 세동맥 및 세정맥 사이에 연결되어 있으나 심층모세혈관총의 경우 하나의 세동맥 및 세정맥 사이에 연결되어 있는 동시에 다른 심층모세혈관총 간의 문합이 형성되어 있어 다른 세동맥 및 세정맥과도 연결되는 특성 때문으로 생각해 볼 수 있으나,²³ 추가적인 연구가 더 필요할 것이라 생각한다.

본 연구에서 3차 상급종합의료기관에 내원하여 단안 정상안압녹내장으로 진단 받은 환자와 검진 목적으로 녹내장 검사를 시행 받은 경우를 대상으로 하였고, 대상자의 수가 상대적으로 적어 이로 인한 비뚤림의 가능성이 있다. 또한 정상안압녹내장 진단 당시 시행한 빛간섭단층촬영 및 빛간섭단층혈관조영술로 측정된 수치를 단면적으로 분석하였으며 향후 추가 연구를 통하여 시간에 따른 정상안압녹내장의 발병 유무 및 경과의 변화를 확인해 보는 것이 필요할 것으로 사료된다. 마지막으로 각 군 간의 비교 시 통계적으로 유의한 차이를 보인 영역에서는 혈관밀도 및 관류밀도

가 같이 감소하였으나 정상안압녹내장의 이환안을 반대안 비교 시 시신경유두 주변부 외측 평균 혈관밀도, 대조군과 비교 시 황반부 이측 영역의 관류밀도, 정상안압녹내장의 반대안군과 대조군 비교 시 황반부 외측 영역 평균의 관류 밀도가 차이를 보였으며 이는 일정한 경향을 보이지 않고 산발적으로 나타났으므로 해석 시 주의해야 하겠다.

결론적으로 본 연구에서 정상안압녹내장 환자들의 이환 안군에서 반대안 및 정상 대조군에 비해 시신경유두 주변 부 및 황반부 표층모세혈관층의 관류밀도와 혈관밀도가 감소됨을 보였다. 또한 정상안압녹내장 반대안군은 정상 대조군에 비하여 황반부 내측 아래쪽 영역의 표층모세혈관층의 혈관밀도 및 관류밀도의 감소를 보였다. 따라서 단안 정상안압녹내장 환자에서도 추후 반대안에 녹내장이 발생하는 지에 관한 주의깊은 관찰이 필요할 것으로 생각되며, 정상안압녹내장의 진단 및 치료에 있어서도 망막혈류와 관련된 요인에 대한 고려가 필요할 것으로 보인다.

REFERENCES

- 1) Mallick J, Devi L, Malik PK, Mallick J. Update on normal tension glaucoma. *J Ophthalmic Vis Res* 2016;11:204-8.
- 2) Lee BL, Bathija R, Weinreb RN. The definition of normal-tension glaucoma. *J Glaucom* 1998;7:366-71.
- 3) Trivli A, Koliarakis I, Terzidou C, et al. Normal-tension glaucoma: pathogenesis and genetics. *Exp Ther Med* 2019;17:563-74.
- 4) Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:45-50.
- 5) Chalam KV, Sambhav K. Optical coherence tomography angiography in retinal diseases. *J Ophthalmic Vis Res* 2016;11:84-92.
- 6) Rao HL, Pradhan ZS, Suh MH, et al. Optical coherence tomography angiography in glaucoma. *J Glaucoma* 2020;29:312-21.
- 7) Jia Y, Wei E, Wang X, et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology* 2014; 121:1322-32.
- 8) Liu L, Jia Y, Takusagawa HL, et al. Optical coherence tomography angiography of the peripapillary retina in glaucoma. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:1045-52.
- 9) Jeon SJ, Park HL, Park CK. Effect of macular vascular density on central visual function and macular structure in glaucoma patients. *Sci Rep* 2018;8:16009.
- 10) Tepelus TC, Song S, Borrelli E, et al. Quantitative analysis of retinal and choroidal vascular parameters in patients with low tension glaucoma. *J Glaucoma* 2019;28:557-62.
- 11) Menke MN, Berisha F, Trempe CL, Fekke GT. Different patterns of retinal nerve fiber loss in patients with normal tension glaucoma versus patients with inflammatory optic neuropathy demonstrated with OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1082.
- 12) Baniyadi N, Paschalis EI, Haghazadeh M, et al. Patterns of retinal nerve fiber layer loss in different subtypes of open angle glaucoma using spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2016;25:865-72.
- 13) Burk RO, Rohrschneider K, Noack H, Völcker HE. Are large optic nerve heads susceptible to glaucomatous damage at normal intraocular pressure? A three-dimensional study by laser scanning tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992;230:552-60.
- 14) Tuulonen A, Takamoto T, Wu DC, Schwartz B. Optic disk cupping and pallor measurements of patients with a disk hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 1987;103:505-11.
- 15) Anderson DR; Normal Tension Glaucoma Study. Collaborative normal tension glaucoma study. *Curr Opin Ophthalmol* 2003;14: 86-90.
- 16) Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, et al. The Low-pressure Glaucoma Treatment Study (LoGTS) study design and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology* 2005;112:376-85.
- 17) Chen CL, Zhang A, Bojikian KD, et al. Peripapillary retinal nerve fiber layer vascular microcirculation in glaucoma using optical coherence tomography-based microangiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:OCT475-85.
- 18) Rao HL, Pradhan ZS, Weinreb RN, et al. Vessel density and structural measurements of optical coherence tomography in primary angle closure and primary angle closure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2017;177:106-15.
- 19) Browning DJ. Retinal vein occlusions, 1st ed. Cham: Springer, 2012;1-31.
- 20) Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992;359:843-5.
- 21) Mangouritsas G, Koutropoulou N, Ragkousis A, et al. Peripapillary vessel density in unilateral preperimetric glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2019;13:2511-9.
- 22) Shin YU, Lee SE, Cho H, et al. Analysis of peripapillary retinal vessel diameter in unilateral normal-tension glaucoma. *J Ophthalmol* 2017;2017:8519878.
- 23) Nesper PL, Fawzi AA. Human parafoveal capillary vascular anatomy and connectivity revealed by optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59:3858-67.

= 국문초록 =

빛간섭단층혈관조영술을 이용한 단안 정상안압녹내장에서의 망막모세혈관 분석

목적: 단안 정상안압녹내장 환자의 이환안 및 반대안과 정상 대조군에서 빛간섭단층혈관조영술을 이용, 망막모세혈관 인자를 분석, 비교했다.

대상과 방법: 단안 정상안압녹내장 이환안 및 반대안군 각 24안과 정상 대조군 29안의 시신경유두주변부, 황반부의 혈관밀도, 관류밀도를 빛간섭단층혈관조영술을 통해 측정, 분석했다.

결과: 표층모세혈관층에서, 정상안압녹내장의 반대안군에서 정상 대조군에 비해 황반부 내측 중 하측 영역 혈관밀도 및 내측 중 하측 영역, 외측 영역 평균 관류밀도 감소를 보였고($p=0.008$, $p<0.001$, $p=0.001$), 이환안군은 반대안 및 정상 대조군보다 시신경유두주변부 전체, 내측 평균, 내측 중 하측, 외측 중 하측, 황반부 외측 중 하측 영역 혈관밀도($p=0.014$, $p=0.011$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$) 및 관류밀도 감소($p=0.017$, $p=0.023$, $p<0.001$, $p=0.001$, $p<0.001$), 시신경유두주변부 외측 평균 영역 혈관밀도 감소($p=0.010$)를 보였으며, 정상 대조군보다 시신경유두주변부 외측 평균 영역 관류밀도 감소($p=0.003$), 황반부 전체, 내측 중 하측, 외측 평균 영역 혈관밀도($p=0.041$, $p=0.008$, $p=0.006$) 및 관류밀도 감소($p=0.013$, $p<0.001$, $p=0.001$), 황반부 외측 중 이측 영역 관류밀도 감소($p=0.003$)를 보였다. 황반부 심층모세혈관층의 유의한 차이는 없었다.

결론: 단안 정상안압녹내장 이환안 및 반대안에서 빛간섭단층혈관조영술을 이용한 망막모세혈관 인자의 확인이 유용할 것으로 생각된다.

〈대한안과학회지 2021;62(10):1397-1406〉

조창우 / Chang Woo Cho

인제대학교 의과대학 부산백병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Busan Paik Hospital,
Inje University College of Medicine