비증식당뇨망막증과 증식당뇨망막증에서 범망막광응고술 후 형광안저조영술로 측정한 망막순환시간의 변화

Changes in Retinal Circulation Time after Panretinal Photocoagulation in Patients with Nonproliferative and Proliferative Diabetic Retinopathy

심하은¹ · 이정현² · 박재용¹ · 최 진¹ · 강민지¹ · 황제형¹ · 김재석¹

Ha Eun Sim, MD¹, Jeong Hyun Lee, MD², Jae Yong Park, MD¹, Jin Choi, MD¹, Min Ji Kang, MD¹,
Je Hyung Hwang, MD¹, Jae Suk Kim, MD, PhD¹

인제대학교 의과대학 상계백병원 안과학교실¹, 국군홍천병원 안과²

Department of Ophthalmology, Inje University Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine¹, Seoul, Korea
Department of Ophthalmology, Armed Forces Hongcheon Hospital², Hongcheon, Korea

Purpose: To explore whether panretinal photocoagulation (PRP) improved retinal blood circulation in patients with diabetic retinopathy of various levels of severity based on changes in the retinal circulation time as measured by video fluorescein fundus angiography.

Methods: We recruited patients with severe diabetic retinopathy indicated for PRP; we performed video fluorescein fundus angiography before and after PRP. We measured changes in the arterial circulation time (ACT), arteriovenous passage time (APT), and venous filling time (VFT) in patients with diabetic retinopathy of varying severity, and compared the findings. We recorded HbA1c levels and hypertension status.

Results: We enrolled 33 patients, 17 with severe nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) and 16 with early proliferative diabetic retinopathy (PDR). After PRP, neither the ACT nor the APT changed significantly in patients with severe NPDR ($p = 0.927$, $p = 0.138$) or early PDR ($p = 0.137$, $p = 0.268$). After PRP, the VFT was significantly reduced in patients with both severe NPDR ($p = 0.000$) and early PDR ($p = 0.022$). The VFT reductions were similar in both groups ($p = 0.217$).

Conclusions: In patients with severe NPDR and early PDR, improvements in retinal blood circulation after PRP are reflected by reductions in the VFT evident on video fluorescein fundus angiography. We speculate that the improvements are similar in patients with severe NPDR and early PDR.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(4):507-515

Keywords: Arteriovenous passage time, Diabetic retinopathy, Fluorescein angiography, Panretinal photocoagulation, Venous filling time

■ Received: 2020. 7. 13. ■ Revised: 2020. 9. 1.

■ Accepted: 2021. 3. 30.

■ Address reprint requests to Jae Suk Kim, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Inje University Sanggye Paik Hospital, #1342 Dongil-ro, Nowon-gu, Seoul 01757, Korea
Tel: 82-2-950-1096, Fax: 82-2-950-1930
E-mail: jskim@paik.ac.kr

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

당뇨병은 인체의 미세혈관계에 병변을 일으키는 대사성 질환이다. 당뇨가 일으키는 여러 전신적인 합병증 중 눈에 는 당뇨망막병증이 올 수 있으며, 이는 전 세계적으로 실명 을 초래하는 중요한 원인 중 하나이다.¹ 당뇨망막병증의 발 생 기전은 확실히 여전히 불분명하지만 고혈당으로 인해 망막모세혈관이 손상되어 미세혈관 소실과 같은 허혈성 변 화가 생기면서 미세혈류 순환장애가 생겨나는 것으로 생각

된다. 허혈이 지속되면 vascular endothelial growth factor와 같은 다양한 성장인자를 유발하여 신생혈관이 만들어진 다.^{2,3}

당뇨망막병증 환자에게 범망막광응고술 시행 후 망막혈류 순환의 변화에 대해서 과거에 많은 연구들이 있었다.⁴⁻⁷ Feke et al⁸은 당뇨망막병증 환자에게 범망막광응고술 시행 후 혈류 박동성과 망막 동맥 및 정맥의 직경이 감소한다고 보고하였다. Grunwald et al⁹은 당뇨망막병증 환자에게 범망막광응고술 시행 후 100% 산소를 흡입하게 하였을 때 혈류량이 줄어드는 것을 보고 자가조절기능이 개선되는 것을 확인하였다. Fujio et al⁶은 범망막광응고술 시행 후 혈류량(50-78%)과 혈관 직경(1-9%)이 감소한다고 보고하였다. 그러나 이 연구들에서 사용한 레이저 도플러 기술은 기계에 따라서 망막의 미세혈류량을 측정하지 못할 수 있으며, 측정에 성공하더라도 망막혈류량을 정량화하기에는 여전히 어려움이 있다. 또한, 이러한 기법은 임상에서 잘 쓰이지 않는다.

형광안저혈관조영술은 당뇨망막병증의 중증도와 범망막광응고술 시행 여부를 결정하는 데 도플러 초음파보다 흔히 사용되고 있다. 형광안저혈관조영술에서 망막혈류 순환을 정량적으로 알 수 있는 지표에는 동맥순환시간, 동정맥통과시간, 정맥충만시간이 있다. 동맥순환시간은 대순환을 나타내고, 동정맥통과시간은 미세순환을 나타내며, 정맥충만시간은 주변부를 포함한 망막의 미세순환을 반영한다.¹⁰ 과거에는 형광안저혈관조영술을 시행할 때 불연속적인 사진으로 촬영되었기 때문에 동맥순환시간, 동정맥통과시간, 정맥충만시간을 정확히 측정하기에 한계가 있었다. 하지만 비디오 형광안저혈관조영술의 발전으로 동맥순환시간, 동정맥통과시간, 정맥충만시간을 더 객관적이고 정량적으로 측정할 수 있게 되었다.

범망막광응고술은 당뇨망막병증의 대표적인 치료 방법이다. Early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS)에서 비증식당뇨망막병증과 초기 증식당뇨망막병증일 때 범망막광응고술을 시행한 군과 고위험 증식당뇨망막병증이 될 때까지 미루었다가 범망막광응고술을 시행한 군을 비교하였을 때 5년 뒤 심각한 시력상실을 일으킨 환자의 비율이 초기 치료군에서 2.6%, 미루었다가 치료한 군에서 3.7%였다.¹¹ 이에 본 연구는 형광안저혈관조영술을 이용하여 망막순환시간의 변화량을 비교함으로써 심한 비증식당뇨망막병증 및 초기 증식당뇨망막병증 환자의 사례를 통해 범망막광응고술의 망막혈류 순환 개선 효과를 비교하고자 하였다.

대상과 방법

2017년 1월부터 2017년 12월까지 심한 비증식당뇨망막병증과 초기 증식당뇨망막병증으로 범망막광응고술을 시행 받은 환자들을 대상으로 하였다. -6.5 diopter 이상 혹은 안축장 26.5 mm 이상의 고도근시 환자, 매체 혼탁으로 인해 영상의 질이 좋지 않은 환자, 당뇨망막병증 외에 망막정맥폐쇄, 망막동맥폐쇄, 안저혈중후군과 같이 망막혈류 순환에 직접적으로 영향을 미치는 질환을 가진 환자, 항혈관내피성장인자 약물 치료 병력이 있는 환자, 유의한 황반부종이 있는 환자, 플루레신에 대한 알레르기 과거력이 있는 환자는 제외하였다. 약물 치료로 혈압조절이 140/90 mmHg 미만으로 잘 유지되는 고혈압 환자들은 포함시켰다. 환자들의 성별, 나이, 최대교정시력, 안압, 당뇨병의 유병 기간, 당화혈색소 수치, 고혈압 유무, 당뇨망막병증의 중증도에 대한 정보를 수집하였다. 환자들은 국제 임상 당뇨망막병증 중증도 분류(International clinical diabetic retinopathy severity scale)에 따라 3가지 조건(1: 모든 사분면에 20개 이상의 망막내출혈, 2: 둘 이상의 사분면에 명확한 염주정맥, 3: 하나 이상의 사분면에 명확한 망막내미세혈관이상) 중 하나 이상을 만족할 때 심한 비증식당뇨망막병증으로 분류하였다. ETDRS에서 사용된 진단 기준에 따라 시신경유두면적의 1/4-1/3 크기 이상의 유두혈관신생이 있을 때, 시신경유두면적의 1/4-1/3 크기 미만의 유두혈관신생이 있으면서 유리체출혈이나 망막전출혈이 동반되었을 때, 그리고 시신경유두 1/2 크기 이상의 주변혈관신생이 있으면서 유리체출혈이나 망막전출혈이 동반되었을 때 고위험 증식당뇨망막병증으로 분류하였고, 신생혈관이 있으면서 고위험 증식당뇨망막병증의 조건을 만족하지 않을 때 초기 증식당뇨망막병증으로 분류하였다. 본 연구는 인증된 연구윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받았으며(승인 번호: IRB file no. 2017-03-021-011) 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였다.

범망막광응고술 시행 전후로 형광안저혈관조영술을 시행하였으며 형광안저혈관조영술은 주사레이저검안경(scanning laser ophthalmoscope)을 이용한 fluorescein fundus angiography (Heidelberg retina angiography, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)를 이용하였다. 각 환자에서 두 눈 중 형광안저혈관조영술을 먼저 찍은 눈을 선택하였다. 플루레신(Fluorescite[®]; Alcon, Fort Worth, TX, USA) 4 mL를 위쪽 팔 정맥에 주사하면서 촬영을 시작하였고, 촬영이 시작되면 영상에서 타이머가 작동하면서 시간을 잴다. 촬영 시 처음 40초는 동영상으로 촬영하여 한 눈에서 플루레신이 시신경에 보이기 시작하여 시신경유두로부터 2유두직경만

크 떨어진 귀 쪽 동맥에 나타나기까지 시간을 동맥순환시간으로 정의하였다. 플루레신이 귀 쪽 동맥에 보이기 시작하여 귀 쪽 정맥에 나타나기까지 시간을 동정맥통과시간으로 정의하였다. 그리고 플루레신이 귀 쪽 정맥에 보이기 시작하여 귀 쪽 정맥을 채울 때까지 시간을 정맥충만시간으로 정의하였다(Fig. 1).

범망막광응고술은 한 술자(J.S.K)에 의해 시행되었다. 시술 전 점안마취제(Alcaine[®]; Alcon, Fort Worth, TX, USA)를 점안한 뒤 접촉렌즈(SuperQuad[®], Volk Optical Inc., Mentor, OH, USA)를 안구에 접촉시켰다. 범망막광응고술에 사용한 레이저 기계(Oculight[®]GL; Iridex Corp., Mountain View, CA, USA)는 diode green laser를 광원으로 하였다. 양안에 교대로 하여 한 눈에 2회에 걸쳐서 시행하였고 1회에 600-800개의 광응고반을 만들었다. 조사 범위는 상측, 하측, 이측은 황반에서 3유두직경, 비측은 시신경유두에서

1유두직경 떨어진 곳에서 적도부까지로 하였다. 출력은 회백색의 광응고반이 나타나도록 200-350 mW로 조절하였다. 표적의 크기는 200 μ m, 조사 시간은 0.10-0.14초로 하였다.

전체 환자군뿐만 아니라 당뇨망막병증 중증도에 따라 환자군을 나누어 범망막광응고술 전후로 망막순환시간이 차이가 있는지를 분석하였다. 또한 유의한 차이가 있는 망막순환시간들은 당뇨망막병증 중증도에 따른 환자군 사이에 변화량의 차이가 있는지 살펴보기로 하였다. 혈당 조절 여부와 고혈압 유무에 따라서 전체 환자군과 각 당뇨망막병증의 중증도별 환자군에서 망막순환시간의 변화량이 차이가 있는지 분석하였다.

통계적 분석은 SAS 1.93 (SAS institute Inc., San Francisco, CA, USA)을 이용하였다. 통계 방법은 성별, 고혈압 유무는 Pearson's chi-square test를 이용하였으며 나이, 최대교정시력, 안압, 당뇨병의 유병 기간, 당화혈색소 수치, 형광안저

Figure 1. Representative images of fundus angiography illustrating retinal circulation times. (A) Arrival of fluorescein at disc. (B) Arrival of fluorescein at temporal artery. (C) Lamina flow of fluorescein is started at the temporal vein. (D) Complete filling of the temporal vein with fluorescein.

혈관조영술과 범망막광응고술 사이의 기간, 동맥순환시간, 동정맥통과시간, 정맥충만시간은 Mann-Whitney test를 이용하였다. Paired *t*-test를 이용하여 범망막광응고술 전후의 동맥순환시간, 동정맥순환시간, 정맥충만시간을 분석하였으며, Mann-Whitney test를 이용하여 당뇨병 조절 유무, 고혈압 유무에 따른 동맥순환시간, 동정맥순환시간, 정맥충만시간의 변화를 분석하였다. $p < 0.05$ 인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

총 33명의 환자에서 범망막광응고술 시행 전후로 비디오 형광안저혈관조영술을 실시하였으며, 17명의 심한 비증식 당뇨병망막병증 환자와 16명의 초기 증식당뇨망막병증 환자가 포함되었다. 2명은 범망막광응고술이 예정된 날짜에 자의로 병원에 내원하지 않았다. 연구에 최종적으로 포함된 환자들의 연령은 56.6 ± 9.5 세(34-73세)였으며 당뇨병의 유병 기간은 평균 16.76 ± 6.64 년(0-32년)이었다. 당화혈색소

는 $8.55 \pm 1.77\%$ (4.90-11.80%)였으며 환자의 48.48%에서 고혈압이 있었다. 형광안저혈관조영술을 처음 시행하고 13.9 ± 18.9 일 뒤 범망막광응고술을 시작하였으며 범망막광응고술이 끝나고 38.0 ± 24.5 일 뒤에 두 번째 형광안저혈관조영술을 시행하였다. 심한 비증식당뇨망막병증 환자군과 초기 증식당뇨망막병증 환자군 사이에 성별, 나이, 최대 교정시력, 안압, 당뇨병의 유병 기간, 당화혈색소, 혈당이 조절되는 환자의 비율, 고혈압 환자의 비율, 형광안저혈관조영술과 범망막광응고술 사이의 기간은 모두 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$, 모두) (Table 1).

범망막광응고술 시행 전 심한 비증식당뇨망막병증 환자군과 초기 증식당뇨망막병증 환자군 사이에 동맥순환시간($p=0.147$), 동정맥통과시간($p=0.845$), 정맥충만시간($p=0.382$)의 유의한 차이는 없었다. 전체 환자군에서 범망막광응고술 시행 전 동맥순환시간, 동정맥통과시간, 정맥충만시간은 각각 1.18 ± 0.68 초, 3.29 ± 1.09 초, 10.18 ± 2.80 초였고 시행 후에는 각각 1.26 ± 0.51 초, 3.00 ± 1.14 초, 8.54 ± 2.29 초였으며 이 중 정맥충만시간($p=0.000$)만이 유의하게 단축되

Table 1. Baseline demographics of the participants

Variable	Total (n = 33)	Severe NPDR (n = 17)	Early PDR (n = 16)	p-value
Sex (male/female)	13 (43.33)/20 (60.61)	5 (29.41)/12 (70.59)	8 (50.00)/8 (50.00)	0.226*
Age (years)	56.64 ± 9.53	58.00 ± 11.42	55.19 ± 7.08	0.231†
BCVA (logMAR)	0.38 ± 0.51	0.43 ± 0.64	0.32 ± 0.32	0.901†
Tonometer (mmHg)	13.72 ± 3.41	13.99 ± 2.93	13.44 ± 3.93	0.709†
Duration of DM (years)	16.76 ± 6.64	16.94 ± 8.23	16.56 ± 4.68	0.790†
HbA1c (%)	8.55 ± 1.77	8.78 ± 1.94	8.31 ± 1.61	0.510†
< 8	12 (39.39)	6 (35.29)	6 (37.50)	0.895*
> 8	20 (60.61)	11 (64.71)	10 (62.50)	-
Patients with hypertension	16 (48.48)	9 (52.94)	7 (43.75)	0.589*
Time interval between FAG and PRP (days)				
1st FAG to start of PRP	13.87 ± 18.93	16.90 ± 22.53	7.80 ± 6.53	0.513†
End of PRP to 2nd FAG	38.00 ± 24.49	34.40 ± 27.92	45.20 ± 15.79	0.371†

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

NPDR = nonproliferative diabetic retinopathy; PDR = proliferative diabetic retinopathy; BCVA = best corrected visual acuity; DM = diabetes mellitus; FAG = fluorescein angiography; PRP = panretinal photocoagulation.

*Pearson's chi-square test; †Mann-Whitney test.

Table 2. Comparison of arterial circulation time (seconds), arteriovenous passage time (seconds) and venous filling time (seconds) before and after panretinal photocoagulation

	Total			Severe NPDR			Early PDR		
	At baseline	After PRP	p-value*	At baseline	After PRP	p-value*	At baseline	After PRP	p-value*
ACT (seconds)	1.18 ± 0.68	1.26 ± 0.51	0.473	1.34 ± 0.80	1.32 ± 0.59	0.927	1.01 ± 0.48	1.19 ± 0.42	0.137
APT (seconds)	3.29 ± 1.09	3.00 ± 1.14	0.063	3.30 ± 1.00	3.00 ± 1.30	0.138	3.27 ± 1.12	3.01 ± 0.97	0.268
VFT (seconds)	10.18 ± 2.80	8.54 ± 2.29	0.000	9.65 ± 2.39	8.32 ± 1.93	0.000	10.68 ± 3.12	8.74 ± 2.63	0.022

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

NPDR = nonproliferative diabetic retinopathy; PDR = proliferative diabetic retinopathy; PRP = panretinal photocoagulation; ACT = arterial circulation time; APT = arteriovenous passage time; VFT = venous filling time.

*Paired *t*-test.

었다. 마찬가지로 심한 비증식당뇨망막병증 환자군과 초기 증식당뇨망막병증 환자군에서도 정맥충만시간(심한 비증식당뇨망막병증[$p=0.000$], 초기 증식당뇨망막병증[$p=0.022$])만이 범망막광응고술 시행 후 유의하게 단축되었다(Table 2). 정맥충만시간은 범망막광응고술 시행 후 심한 비증식당뇨망막병증 환자군에서 1.33 ± 2.07 초, 초기 증식당뇨망막병증 환자군에서 1.94 ± 1.71 초 감소되었으나, 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다($p=0.217$).

혈당 조절 수준에 따라서 두 군으로 나누어 범망막광응고술 시행 후 망막순환시간의 변화량을 비교했다. 전체 환자군(동맥순환시간[$p=0.512$], 동정맥통과시간[$p=0.750$]), 심한 비증식당뇨망막병증 환자군(동맥순환시간[$p=0.513$], 동정맥통과시간[$p=0.421$]), 그리고 초기 증식당뇨망막병증 환자군(동맥순환시간[$p=0.875$], 동정맥통과시간[$p=0.263$])에서 동맥순환시간과 동정맥통과시간은 변화량의 유의한 차이가 없었다. 전체군과 심한 비증식당뇨망막병증 환자군에서 정맥충만시간(전체군[$p=0.665$], 심한 비증식당뇨망막병증 환

자군[$p=0.841$])도 두 군 간의 변화량의 유의한 차이를 보이지는 않았으나, 초기 증식당뇨망막병증 환자군에서는 정맥충만시간이 혈당이 잘 조절되는 환자군에서 2.05 ± 2.07 초, 잘 조절되지 않는 환자군에서 1.54 ± 0.82 초 감소하였다. 혈당이 잘 조절되는 환자군에서 정맥충만시간의 단축 정도가 유의하게 더 컸다($p=0.007$) (Table 3).

고혈압 유무에 따라서 두군으로 나누어 범망막광응고술을 시행한 후의 망막순환시간의 변화 정도를 비교했다. 동맥순환시간, 동정맥통과시간 그리고 정맥충만시간은 전체 환자군(동맥순환시간[$p=0.173$], 동정맥통과시간[$p=0.845$], 정맥충만시간[$p=0.614$]), 심한 비증식당뇨망막병증 환자군(동맥순환시간[$p=0.541$], 동정맥통과시간[$p=0.321$], 정맥충만시간[$p=0.501$]), 그리고 초기 증식당뇨망막병증 환자군(동맥순환시간[$p=0.142$], 동정맥통과시간[$p=0.210$], 정맥충만시간[$p=0.817$])에서 두 군 간에 변화량의 유의한 차이가 없었다(Table 4).

Table 3. Change of retinal circulation time (seconds) in well controlled diabetic patients and uncontrolled diabetic patients

	Total			Severe NPDR			Early PDR		
	Well controlled diabetic patient	Uncontrolled diabetic patients	<i>p</i> -value*	Well controlled diabetic patients	Uncontrolled diabetic patients	<i>p</i> -value*	Well controlled diabetic patients	Uncontrolled diabetic patients	<i>p</i> -value*
Change of ACT (seconds)	-0.03 ± 0.37	0.13 ± 0.74	0.512	-1.20 ± 0.32	0.04 ± 0.92	0.513	0.11 ± 0.41	0.22 ± 0.51	0.875
Change of APT (seconds)	-0.28 ± 0.35	-0.32 ± 1.02	0.750	-0.08 ± 0.33	-0.43 ± 0.96	0.421	-0.48 ± 0.27	-0.19 ± 1.12	0.263
Change of VFT (seconds)	-1.84 ± 2.40	-1.33 ± 2.31	0.665	-1.21 ± 2.27	-0.96 ± 1.64	0.841	-2.05 ± 2.07	-1.54 ± 0.82	0.010

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

NPDR = nonproliferative diabetic retinopathy; PDR = proliferative diabetic retinopathy; ACT = arterial circulation time; APT = arteriovenous passage time; VFT = venous filling time.

*Mann-Whitney test.

Table 4. Change of retinal circulation time (seconds) in patients with hypertension and without hypertension

	Total			Severe NPDR			Early PDR		
	With HTN	Without HTN	<i>p</i> -value*	With HTN	Without HTN	<i>p</i> -value*	With HTN	Without HTN	<i>p</i> -value*
Change of ACT (seconds)	-0.08 ± 0.44	0.23 ± 0.75	0.173	-0.06 ± 0.53	0.03 ± 0.98	0.541	-0.10 ± 0.33	0.39 ± 0.45	0.142
Change of APT (seconds)	-0.27 ± 0.60	-0.33 ± 1.02	0.845	-0.04 ± 0.59	-0.61 ± 0.94	0.321	-0.56 ± 0.52	-0.09 ± 1.09	0.210
Change of VFT (seconds)	-1.33 ± 2.45	-1.63 ± 1.98	0.614	-0.93 ± 1.93	-1.14 ± 1.79	0.501	-1.79 ± 1.31	-2.11 ± 2.16	0.817

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

NPDR = nonproliferative diabetic retinopathy; PDR = proliferative diabetic retinopathy; HTN = hypertension; ACT = arterial circulation time; APT = arteriovenous passage time; VFT = venous filling time.

*Mann-Whitney test.

고 찰

심한 비증식당뇨망막병증 환자군, 초기 증식당뇨망막병증 환자군에서 범망막광응고술 시행 후 시행 전후의 동맥순환시간, 동정맥통과시간, 정맥충만시간을 비교하였을 때 두 군 모두 동맥순환시간, 동정맥통과시간 유의한 차이가 없었으나 정맥충만시간은 유의하게 감소하였다. 또한 심한 비증식당뇨망막병증 환자군과 초기 증식당뇨망막병증 환자군 사이에 정맥충만시간의 감소량이 유의한 차이가 없었다.

동정맥통과시간은 동맥에서 정맥까지의 가장 빠른 혈류를 측정한 것이기 때문에 망막의 국소적인 병변이 있을 경우에도 정상적인 속도를 보일 수도 있다. 이와는 대조적으로 정맥충만시간은 정맥에 최초로 정맥 결흐름이 나타날 때부터 모세혈관을 지나는 형광이 정맥을 다 채울 때까지의 시간을 반영하기 때문에 주변부의 혈류장애에 민감한 지표가 된다. 따라서 당뇨망막병증이 진행할수록 동정맥통과시간도 지연되어 나타날 수 있으나 정맥충만시간이 보다 실질적으로 지연되어 나타난다.¹² Niki et al¹³은 광각 형광안저촬영을 이용하여 비증식당뇨망막병증 환자들의 망막에 비관류 병변의 위치를 관찰하였는데, 중간주변부(61.2%)에 가장 흔했고 다음으로 후극부(26.3%), 주변부(2.6%) 순이었다. 이를 바탕으로 볼 때 후극부 소순환을 반영하는 동정맥통과시간보다 주변부를 포함한 망막의 순환을 반영하는 정맥충만시간이 당뇨망막병증의 진행 및 혈류장애와 연관성이 더 크다고 유추해볼 수 있다. Yang et al¹⁰의 연구에서 동정맥통과시간은 정상 환자(1.8 ± 0.7 초)보다 당뇨망막병

증 환자(2.5 ± 0.7 초)에서 유의하게 지연된 것으로 나타났다. 정맥충만시간 또한 정상 환자(6.4 ± 2.4 초)보다 당뇨망막병증 환자(8.9 ± 1.5 초)에서 유의하게 지연되었다. 본 연구에서는 범망막광응고술 시행 전 심한 비증식당뇨망막병증 환자와 초기 증식당뇨망막병증 환자 사이에 동정맥통과시간($p=8.45$)과 정맥충만시간($p=0.382$) 모두 유의한 차이를 발견하지 못했는데, 이는 심한 비증식당뇨망막병증 단계에서 광범위한 비관류 지역으로 인해 정맥충만시간이 이미 상당히 지연되어 있기 때문으로 사료된다.

범망막광응고술은 망막에 산소공급을 원활하게 하여 세포성장인자의 생성을 억제시켜 당뇨망막병증의 진행을 막는다고 알려져 있다. 산소 공급이 원활해지는 기전으로 여러 가지 가설이 있다. 가장 대표적으로 알려진 이론은 1) 망막 두께가 감소하여 맥락막모세혈관과 내측망막이 가까워지고, 2) 대사가 활발하여 맥락막모세혈관의 산소를 많이 소모하는 시세포 수의 감소하는 것이 있다.¹⁴ 이렇게 내측망막의 허혈이 해결되면 세포성장인자를 포함한 다른 성장인자들이 적게 생성되면서 신생혈관의 퇴화를 유발한다. 또한 범망막광응고술로 중간주변부의 손상된 모세혈관이 없어지고 망막부종이 호전되면서 혈류순환이 개선되고 정맥충만시간이 단축된다고 여겨진다.¹⁵ 실제로 범망막광응고술 시행 전에 형광안저혈관조영술에서 귀 쪽 정맥에 결흐름을 보이고 있으나 같은 시간대에 범망막광응고술 시행 후에는 귀 쪽 정맥에 플루레신이 다 찬 것을 볼 수 있다(Fig. 2). 본 연구에서는 타연구에서 많이 사용한 팔동맥시간 대신 동맥순환시간을 이용하였는데, 이는 망막 세동맥만의 순환을 보기 위함이다. 그럼에도 불구하고, 본 연구에

Figure 2. Fundus angiography of a patient before and after panretinal photocoagulation (PRP). At 33 seconds after the fluorescein injection, fundus angiography before PRP (left) shows lamina flow of fluorescein whereas fundus angiography after PRP (right) shows complete filling of the vein with fluorescein due to improvement of retinal circulation.

서 범망막광응고술 시행 후 동맥순환시간과 동정맥통과시간은 변화가 관찰되지 않았는데, 이는 두 가지 순환시간이 플루레신이 정맥충만시간보다 비관류와 연관성이 떨어지기 때문일 수 있다. 또는 플루레신이 동맥, 모세혈관, 정맥을 채우는 데 소요된 시간이나 혈관의 수축과 확장을 통해서 혈류량을 조절하는 자가조절(autoregulation) 능력이 충분히 회복되기 이전에 두 번째 형광안저혈관조영술을 시행하였기 때문일 수 있다.

정맥충만시간의 단축은 단순 혈류 순환의 호전을 의미하지 않고 당뇨망막병증의 예후인자로도 의미가 있다. Jang and Yang¹²은 증식당뇨망막병증 39안을 대상으로 범망막광응고술 시행 전후로 형광안저혈관조영술을 통한 망막순환시간을 측정하였고, 유리체망막수술 시행 여부에 따라 안정화군 19안과 합병증군 20안으로 분류하였다. 여기서 정맥충만시간은 안정화군(7.85 ± 1.25 초)이 합병증군(9.49 ± 1.59 초)보다 짧았다. Kim et al¹⁶은 32명의 증식당뇨망막병증 환자에서 범망막광응고술 전후로 형광안저혈관조영술로 동정맥통과시간, 정맥충만시간을 측정하였는데, 이들 중 20안은 신생혈관이 퇴화되어 당뇨망막병증이 안정되는 변화를 보였으며, 12안은 유리체출혈이나 견인망막박리 같은 합병증이 발생하여 당뇨망막병증이 진행되었다. 여기서 범망막광응고술 시행 후, 정맥충만시간은 안정군에서 0.30초 단축되었고 진행군에서는 0.99초 지연되었다. 본 연구에서는 범망막광응고술 시행 후 심한 비증식당뇨망막병증 환자(17안) 중 1안(5.99%), 초기 증식당뇨망막병증 환자(16안) 중 6안(37.50%)에서 정맥충만시간이 지연된 것이 확인되어, 이들에 대해서는 유리체출혈과 같은 합병증 발병 여부에 대한 면밀한 경과 관찰이 필요해 보인다.

Pae et al¹⁵은 증식당뇨망막병증 환자에서 범망막광응고술을 시행 전후 팔맥망시간, 동정맥통과시간, 정맥충만시간을 측정하였고 정맥충만시간만 유의한 차이를 보였고 이는 비증식당뇨망막병증 환자의 수준으로 단축되었다. 본 연구에서는 범망막광응고술 시행 전후로 동맥순환시간과 동정맥통과시간은 차이는 없었으며, 정맥충만시간의 단축은 초기 증식당뇨망막병증 환자뿐 아니라 심한 비증식당뇨망막병증 환자에서도 관찰할 수 있었다. 범망막광응고술로 인해 비관류 영역이 사라지고 망막순환이 개선되면서 정맥충만시간이 감소한다. 초기 증식당뇨망막병증 환자와 심한 비증식당뇨망막병증 환자 사이에 정맥충만시간 감소 정도가 유의한 차이가 없는 것으로 미루어 볼 때 범망막광응고술의 혈류 개선 효과가 두 군에서 비슷했다고 유추해볼 수 있다.

혈당 조절 정도와 당뇨망막병증의 발병률, 진행률 사이에 연관성이 있다는 것은 많은 연구들을 통해서 보고되었

으며¹⁷⁻¹⁹ 이는 고혈당으로 인한 최종당화산물(glycation end product)이 혈관의 투과성, 허혈, 혈관신생을 일으키는 매개체 역할을 하기 때문으로 여겨진다.²⁰ 미국 당뇨병 협회의 권고안에 따르면 HbA1c를 7% 미만으로 조절하는 것이 이상적이지만 8% 미만까지도 허용된다.²¹ HbA1c를 8% 미만으로 유지하는 것이 범망막광응고술 시행 후 신생혈관이 퇴화하는 것과 연관이 있다는 연구가 보고된 바 있다.²² 이러한 기존의 보고와 일관되게 본 연구에서도 초기 증식당뇨망막병증 환자에게 범망막광응고술을 시행하였을 때 혈당이 잘 조절되는 환자군(HbA1c <8%)이 혈당이 잘 조절되지 않는 환자군(HbA1c >8%)보다 정맥충만시간이 더 감소되었다. 이를 토대로 혈당이 잘 조절되는 초기 증식당뇨망막병증 환자에게 범망막광응고술을 시행할 때 혈류 순환 개선의 효과가 보다 더 크다고 볼 수 있다.

따라서 심한 비증식당뇨망막병증이나 초기 증식당뇨망막병증이 있는 환자에서 범망막광응고술을 시행한 후, 형광안저혈관조영술을 통해 측정된 정맥충만시간의 감소를 바탕으로 망막혈류 순환이 개선된다는 사실을 확인할 수 있다. 또한, 범망막광응고술이 심한 비증식당뇨망막병증이나 초기 증식당뇨망막병증 환자들의 망막혈류 순환 개선에 미치는 영향이 유사하다고 추측해볼 수 있다.

본 연구의 한계로는 환자 수가 충분하지 못하였다는 점, 육안적으로 조영제가 도달하는 시간을 구해서 망막순환시간이 정확하지 않았을 수 있다는 점, 그리고 고위험 증식당뇨망막병증 환자들이 중간에 제외되어 이들의 망막순환시간에 대한 단서를 제시하지 못하였다는 점이 있다. 또한 범망막광응고술이 완료되고 약 1개월 뒤 형광안저혈관조영술을 통해 망막순환시간을 측정하였기에 수개월에 걸쳐서 망막과 맥락막에 일어나는 구조적 변화를 반영하지 못하였을 수 있다. 그러나 범망막광응고술의 적응증을 넓게 적용시켜 심한 비증식당뇨망막병증 환자와 초기 증식당뇨망막병증 환자들을 대상으로 범망막광응고술 전후로 비디오 형광안저혈관조영술을 시행하여 동맥순환시간, 동정맥통과시간, 정맥충만시간이 어떻게 변하는지를 살펴보고 망막순환시간의 변화를 당뇨망막병증의 중증도, 혈당 조절 여부, 그리고 고혈압 유무에 따라 각각 군을 나누어 비교하여 환자군끼리 혈류 순환 개선 효과가 차이가 있는지를 분석하였다는 데 의의가 있다.

또한 추후 주변부 망막비관류부위 면적을 분석하여 정맥충만시간의 감소와 비교한 연구를 추가한다면 주변부 혈류 장애의 개선 효과를 정밀히 예측하는 데 도움이 될 것으로 기대된다. 결론적으로, 이번 연구를 통해 심한 비증식당뇨망막병증 환자와 초기 증식당뇨망막병증 환자에서의 범망막광응고술 시행 후 망막혈류 순환 개선 효과를 비디오 형

광안저혈관조영술로 측정한 정맥충만시간의 감소를 통해서 알 수 있고, 범망막광응고술이 심한 비증식당뇨망막병증 환자와 초기 증식당뇨망막병증 환자에게 미치는 혈류 개선 효과가 비슷하다고 유추해볼 수 있다.

REFERENCES

- 1) Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004;82: 844-51.
- 2) Schachat AP, Sadda SR, Hinton DR, et al. *Ryan's retina*, 6th ed. London: Elsevier, 2017;1038-48.
- 3) Feke GT, Tagawa H, Yoshida A, et al. Retinal circulatory changes related to retinopathy progression in insulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1985;92:1517-22.
- 4) Grunwald JE, Riva CE, Brucker AJ, et al. Effect of panretinal photocoagulation on retinal blood flow in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1986;93:590-5.
- 5) Grunwald JE, Brucker AJ, Petrig BL, Riva CE. Retinal blood flow regulation and the clinical response to panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1989;96:1518-22.
- 6) Fujio N, Feke GT, Goger DG, McMeel JW. Regional retinal blood flow reduction following half fundus photocoagulation treatment. *Br J Ophthalmol* 1994;78:335-8.
- 7) Iwase T, Kobayashi M, Yamamoto K, et al. Effects of photocoagulation on ocular blood flow in patients with severe non-proliferative diabetic retinopathy. *PLoS One* 2017;12:e0174427.
- 8) Feke GT, Green GJ, Goger DG, McMeel JW. Laser Doppler measurements of the effect of panretinal photocoagulation on retinal blood flow. *Ophthalmology* 1982;89:757-62.
- 9) Grunwald JE, Riva CE, Brucker AJ, et al. Altered retinal vascular response to 100% oxygen breathing in diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1984;91:1447-52.
- 10) Yang YS, Kang PS, Hwang JY, Kim JD. A study on micro-circulation time including retinal periphery in diabetic retinopathy using the fluorescein angiography. *J Korean Ophthalmol Soc* 2000;41:931-7.
- 11) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991;98(5 Suppl):766-85.
- 12) Jang SS, Yang YS. The clinical usefulness of the venous filling time in proliferative diabetic retinopathy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2004;45:976-81.
- 13) Niki T, Muraoka K, Shimizu K. Distribution of capillary non-perfusion in early-stage diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1984;91:1431-9.
- 14) Bressler NM, Beck RW, Ferris FL 3rd. Panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2011;365:1520-6.
- 15) Pae CH, Kim SD, Yang YS. The comparison of venous filling time before and after panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2003;44:338-43.
- 16) Kim YW, Kim SJ, Yang YS. The clinical significance of venous filling time through panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Korean J Ophthalmol* 2005;19:179-82.
- 17) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
- 18) Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, 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.
- 19) Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998;105:1801-15.
- 20) Wautier JL, Zoukourian C, Chappey O, et al. Receptor-mediated endothelial cell dysfunction in diabetic vasculopathy. Soluble receptor for advanced glycation end products blocks hyperpermeability in diabetic rats. *J Clin Invest* 1996;97:238-43.
- 21) American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26 Suppl 1:S33-50.
- 22) Kotoula MG, Koukoulis GN, Zintzaras E, et al. Metabolic control of diabetes is associated with an improved response of diabetic retinopathy to panretinal photocoagulation. *Diabetes Care* 2005;28: 2454-7.

= 국문초록 =

비증식당뇨망막증과 증식당뇨망막증에서 범망막광응고술 후 형광안저조영술로 측정한 망막순환시간의 변화

목적: 심한 비증식당뇨망막병증과 초기 증식당뇨망막병증 환자에게 범망막광응고술 시행 후 망막순환시간의 변화량을 통해 범망막광응고술의 망막혈류 순환 개선 효과가 당뇨망막병증 중증도별로 차이가 있는지 비교하고자 한다.

대상과 방법: 심한 비증식당뇨망막병증과 초기 증식당뇨망막병증 환자 중 범망막광응고술이 필요하다고 판단되는 환자들을 대상으로 범망막광응고술 시행 전후로 비디오 형광안저혈관조영술을 시행하여 동맥순환시간, 동정맥통과시간, 정맥총만시간의 변화를 당뇨망막병증의 중증도에 따른 환자군으로 나누어 비교 분석하였다.

결과: 총 33명 환자에 심한 비증식당뇨망막병증 환자 17명과 초기 증식당뇨망막병증 환자 16명이 포함되었다. 동맥순환시간과 동정맥통과시간은 심한 비증식당뇨망막병증 환자군($p=0.927$, $p=0.138$)과 초기 증식당뇨망막병증 환자군($p=0.137$, $p=0.268$)에서 범망막광응고술 전후로 유의한 차이가 없었다. 정맥총만시간은 심한 비증식당뇨망막병증 환자군($p=0.000$)과 초기 증식당뇨망막병증 환자군($p=0.022$) 모두 범망막광응고술 시행 후 유의하게 단축되었다. 하지만 정맥총만시간의 단축 정도는 심한 비증식당뇨망막병증 환자군과 초기 증식당뇨망막병증 환자군 사이에 유의한 차이가 없었다($p=0.217$).

결론: 정맥총만시간의 감소를 통해 심한 비증식당뇨망막병증 환자와 초기 증식당뇨망막병증 환자에게 범망막광응고술 시행 후 망막혈류 순환 개선 효과를 확인할 수 있었다. 따라서, 심한 비증식당뇨망막병증 환자와 초기 증식당뇨망막병증 환자에서 범망막광응고술 시행을 통해 얻을 수 있는 혈류 개선 효과가 비슷하다고 유추해볼 수 있다.

〈대한안과학회지 2021;62(4):507-515〉

심하은 / Ha Eun Sim

인제대학교 의과대학 상계백병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Inje University Sanggye Paik Hospital,
Inje University College of Medicine