빛간섭단층혈관조영술을 이용한 에탐부톨에 의한 독성시신경병증에서의 시신경 주위 혈관 분석

Analysis of Peripapillary Vessel Density in Ethambutol-induced Optic Neuropathy Using Optical Coherence Tomography Angiography

신정욱 · 이근우 · 김숙영 · 이동훈

Jeong Wook Shin, MD, Geun Woo Lee, MD, Sook Young Kim, MD, PhD, Donghun Lee, MD, PhD

대구가톨릭대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Daegu Catholic University School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: To investigate the changes in peripapillary and macular vessel density in ethambutol-induced optic neuropathy using optical coherence tomography angiography (OCTA).

Methods: The medical records of patients diagnosed with ethambutol-induced optic neuropathy were analyzed retrospectively. Patient age, sex, daily dose (mg/day/kg), treatment duration, best-corrected visual acuity (logMAR), color vision (Ishihara color plate tests), and mean deviation of visual field test were evaluated in non-pathological individuals with age and sex controlled as the normal control group. Peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness, macular ganglion cell/inner plexiform layer (GC/IPL) thickness, radial peripapillary capillary (RPC) density, and macular superficial capillary plexus (SCP) density were also compared between the patient and control groups.

Results: The study included 22 patient eyes and 31 control group eyes. Comparing the OCTA results between the groups, there were no significant differences in peripapillary RNFL thickness, but the temporal RPC density was significantly ($p = 0.025$) lower in the patient group ($48.00 \pm 8.23\%$) than in controls ($52.39 \pm 5.58\%$). For macular structures, the mean GC/IPL thickness and whole SCP density were lower in the patients ($p = 0.001$ and $p = 0.008$, respectively). In the patients, the changes in peripapillary RNFL thickness and RPC density were significantly positively correlated ($r = 0.811$, $p < 0.001$), as were the mean macular GC/IPL thickness and whole SCP density ($r = 0.445$, $p = 0.037$).

Conclusions: Patients with ethambutol-induced optic neuropathy had significantly lower temporal RPC and macular SCP densities. Ethambutol toxicity may affect not only axonal degeneration but also peripapillary and macular vascular function.

J Korean Ophthalmol Soc 2022;63(1):75-82

Keywords: Ethambutol, Optic neuropathy, Optical coherence tomography

■ Received: 2021. 9. 24. ■ Revised: 2021. 11. 3.

■ Accepted: 2021. 12. 20.

■ Address reprint requests to **Donghun Lee, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Daegu Catholic University
Hospital, #33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 42472,
Korea
Tel: 82-53-650-4728, Fax: 82-53-627-0133
E-mail: eydonghun@naver.com

* This work was supported by the grant of Research Institute of Medical Science, Daegu Catholic University (2021).

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

에탐부톨은 마이코박테리움의 세포벽 생합성을 억제하는 기전으로 결핵균의 사멸을 유도하는 경구용 화학요법제제로써 아이소니아지드, 리팜핀, 피라진아마이드와 함께 결핵의 1차 치료 약제로 1960년대부터 이용되었다.¹ 이러한 에탐부톨은 기존의 항결핵제의 내성균의 치료에 있어서도 효과가 있어서 결핵 치료에 중요한 역할을 하지만 적정 치료용량을 투여한 환자의 1-5%^{2,4}에서 약물을 복용한 지 수일에서 수개월 내 약물 독성이 시신경에 영향을 미쳐 시력

저하, 시야협착, 색각저하와 같은 증상이 발생하게 된다.

에탐부톨에 의한 독성시신경병증으로 인한 시기능 이상은 약물 복용량과 복용 기간과 관련이 있고,⁵ 대부분의 환자에서 가역적이지만 일부 영구적인 시력손상을 일으킨다고 보고된 바 있기 때문에⁶ 초기에 시신경의 구조적 변화를 파악하는 것이 중요하다.⁷⁻¹² 에탐부톨에 의한 독성시신경병증 환자의 시신경 및 안구내 구조물의 손상 정도를 평가하기 위한 다양한 안과 기계가 이용되고 있으며 각 장비의 효용성에 대한 여러 보고가 있다.¹³⁻¹⁵ 이러한 보고 중 빛간섭단층촬영 혈관조영술(optical coherence tomography angiography, OCTA)을 이용하여 에탐부톨에 의한 독성시신경병증 환자를 검사하였을 때 황반의 중심 혈관 밀도(central circular macular vessel density)가 감소함이 보고된 바 있는데 지금까지 시신경유두부의 혈관 밀도를 분석한 국내 연구는 없다. 따라서 본 연구는 에탐부톨에 의한 독성시신경병증 환자에서 OCTA를 이용하여 황반부와 시신경유두부의 혈관 밀도를 대조군과 비교를 통해 분석하고자 한다.

대상과 방법

본원에서 에탐부톨에 의한 독성시신경병증으로 진단받고 2019년 3월부터 2020년 4월까지 진료받은 12명의 환자들의 22안의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 환자들은 안증상이 나타나고 한 달 이내로 안과에 내원하였고, 병의 진단 후 약물 복용을 중단하였다. 에탐부톨에 의한 독성시신경병증의 진단 기준은 main criteria를 1개 이상 만족하거나 minor criteria 2개 이상을 만족하는 것으로 하였다. Main criteria로는 색각검사 결과 이상 또는 시야검사에서의 중심부 또는 중심부근 암점 두 가지이며 minor criteria로는 시야검사에서의 중심부와 중심부근 암점을 제외한 나머지 시야결손, 안저검사에서의 시신경 창백 두 가지이다.¹⁶

대상에 포함된 모든 환자들은 첫 내원일에 최대교정시력과 안압을 측정하였고, 이시하라색각검사, 세극등현미경을 이용한 전안부검사, 안저검사, 빛간섭단층촬영(optical coherence tomography [OCT], Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA), OCTA (Optovue, Inc. Fremont, CA, USA)를 시행하였다. 시야의 협착 정도는 Humphrey 자동시야검사(Zeiss-Humphrey, San Leandro, CA, USA)를 시행하여 파악하였는데 Swedish Interactive Testing Algorithm (SITA) Standard 24-2 프로토콜을 이용하였고 신뢰도 지표 중에서 주시 상실이 20% 이하, 위양성 및 위음성 결과가 30% 이하인 경우의 결과값만 분석에 이용하였다. 기존에 시신경염, 녹내장과 같은 다른 시신경병증이 있는 경우와 시력저

하를 초래할 만한 매체혼탁이나 망막질환이 있는 환자는 대상에서 제외하였고 그 외 안구 외상, 안구내 수술, 에탐부톨 이외에 독성시신경병증을 일으킬 만한 약물을 복용 중인 환자들 또한 대상에서 제외하였다.

후향적으로 환자의 진단 당시 연령, 성별, 에탐부톨 하루 복용량(mg/day/kg), 복용 기간(month), 초진 시 최대교정시력(logarithm of minimal angle of resolution, logMAR), 굴절 이상(diopter), 기저질환 유무, 이시하라색각검사 결과, 시야검사의 평균 편차를 분석하였다. 본 연구에서 환자의 안구내 해부학적 구조 분석은 크게 시신경유두주위와 황반부로 나누어 분석하였다. 먼저 시신경유두부의 구조 분석은 OCTA를 이용하여 유두주위 retinal nerve fiber layer (RNFL) 두께, 방사모양유두주위모세혈관(radial peripapillary capillary, RPC) 밀도를 측정하였고, 이를 상측, 하측, 내측, 이측으로 나누어 분석하였다.

두 번째로 황반부의 구조 분석에서는 에탐부톨의 약물 독성이 신경절세포 소실에 영향을 미친다는 기존 연구에 의거하여¹⁷ OCT로 황반부 신경절세포/내망상층(ganglion cell/Inner plexiform, GC/IPL) 두께를 측정하였고, GC/IPL의 혈관 구조는 OCTA의 표층 모세혈관층(superficial capillary plexus, SCP)에 해당한다는 연구에 기반하여¹⁸ 황반부의 SCP 밀도를 측정하였는데, 중심와(fovea), 중심와부근(parafovea), 중심와주위(perifovea)로 나누어 분석하였다. 황반부 중심으로부터 지름 1 mm를 중심와, 1-3 mm를 중심와부근, 3-6 mm를 중심와주위 영역으로 기준을 삼았고 중심와부근과 중심와주위 영역은 상측, 하측, 내측, 이측으로 나누어 혈관 밀도를 분석하였다. 그리고 환자군과 나이와 성별이 유의한 차이가 없도록 통제된 대조군을 모집하여 위 항목을 비교 분석하였다.

통계학적 분석은 SPSS ver. 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 에탐부톨에 의한 독성시신경병증으로 진단된 환자의 연령, 성별, 최대교정시력과 같은 기본 특성을 독립표본 *t*-검정 혹은 카이제곱 검정을 통해 대조군과 비교하였다. 그리고 OCT, OCTA를 이용하여 측정한 유두주위 RNFL 두께, 황반부의 GC/IPL 두께, RPC 밀도, SCP 밀도를 독립표본 *t*-검정을 통해 대조군과 비교함으로써 에탐부톨 독성에 의한 시신경과 망막의 구조적 변화 유무를 분석하였고 피어슨 상관분석을 통해 유두주위 RNFL 두께와 RPC 밀도, GC/IPL 두께와 SCP 밀도와의 관계를 분석하였다. 모든 통계적인 유의성은 *p*-value가 0.05 이하일 경우로 정의하였다. 이 연구는 본원 임상연구윤리위원회(Institutional review board, IRB)의 승인을 받았으며 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였다(IRB 승인 번호: CR-21-059).

결 과

에탐부톨에 의한 독성시신경병증으로 진단받은 환자 12명 22안이 기준에 부합하여 자료를 분석하였고, 환자군과 나이와 성별에서 유의한 차이가 없도록 통제한 대조군은 31명 31안이였다. 환자군의 평균 나이는 67.18 ± 13.06 세(범위, 45-87세)였고, 에탐부톨의 평균 복용 기간은 6.07 ± 3.68 개월(범위, 2.5-16개월)이며, 이 기간 동안 평균 15.01 ± 3.09 mg/kg/day(범위, 10-20 mg/kg/day)의 에탐부톨을 복용했다. 환자들의 초진 시력(logMAR)은 평균 0.58 ± 0.47 (범위, 0-1.3 logMAR) 이었고 시야검사의 평균 편차는 -7.28 ± 4.44 dB (범위, -16.40 to -1.35)이었으며, 이시하라색각검사에서 평균 $6.3 \pm$

5.5개(범위, 0-14개)의 시표를 읽었다. 대조군을 포함한 전체 연구 대상자들의 기본 정보는 다음과 같았다(Table 1).

먼저 환자군과 대조군의 유두주위 구조를 비교하였을 때 수치상으로는 환자군의 유두주위 RNFL 두께가 대조군에 비해 얇았지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2). RPC 밀도 또한 전체 평균값 및 상측, 하측, 내측에서는 유의한 차이가 없었고, 이측부의 혈관 밀도만 환자군에서 평균 48.0 ± 8.23 μm 로 대조군의 52.39 ± 5.58 μm 에 비해 유의하게 낮았다($p=0.025$).

두 번째로 환자군과 대조군의 황반부의 구조를 비교했을 때 GC/IPL 두께의 평균값은 환자군에서 66.55 ± 14.44 μm 로 대조군의 77.77 ± 9.75 μm 에 비해 유의하게 얇았고

Table 1. Baseline characteristics of patients in the ethambutol optic neuropathy and control group

	EON group	Control group	<i>p</i> -value
Number of patients	12	31	
Number of eyes	22	31	-
Sex (male:female)	9:13	21:10	0.091*
Age at diagnosis (years)	67.2 ± 13.1	63.8 ± 12.5	0.347†
BCVA at initial visit (logMAR)	0.6 ± 0.5	0.1 ± 0.1	<0.001†
Refractive error (diopters, SE)	0.2 ± 1.5	-0.7 ± 2.2	0.124†
Presence of underlying disease	-	-	
Diabetes mellitus	5/12	11/31	0.737*
Hypertension	6/12	13/31	0.633*
Kidney disease	1/12	2/31	0.636*
The daily dose of EMB (mg/kg/day)	15.0 ± 3.1 (10.0 to 20.0)	-	-
Mean periods of EMB use (months)	6.1 ± 3.7 (2.5 to 16.0)	-	-
MD of visual field test (dB)	-7.3 ± 4.4 (-16.4 to -1.35)	-	-
Value of Ishihara color plate tests	6.3 ± 5.5 (0 to 14)	-	-

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

EON = ethambutol optic neuropathy; BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of minimal angle of resolution; SE = spherical equivalent; EMB = ethambutol; MD = mean deviation.

*Chi-square test; †*t*-test.

Table 2. Comparison of optic disc structure between ethambutol optic neuropathy group and control group

	EON group	Control group	<i>p</i> -value*
Peripapillary RNFL thickness (μm)			
Average	96.05 ± 18.99	104.5 ± 16.14	0.086
Superior	117.6 ± 23.13	127.6 ± 28.36	0.179
Inferior	117.1 ± 27.10	131.84 ± 26.41	0.054
Nasal	86.27 ± 23.45	89.61 ± 11.60	0.496
Temporal	68.95 ± 19.87	74.10 ± 13.53	0.267
Radial peripapillary capillary density (%)			
Whole	50.33 ± 7.12	52.51 ± 5.29	0.207
Superior	48.55 ± 6.88	51.45 ± 6.62	0.127
Inferior	50.41 ± 6.50	51.58 ± 7.27	0.549
Nasal	44.95 ± 8.00	48.48 ± 6.93	0.093
Temporal	48.00 ± 8.23	52.39 ± 5.58	0.025

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

EON = ethambutol optic neuropathy; RNFL = retinal nerve fiber layer.

**t*-test.

($p<0.001$), 구획별로 나누어 비교하였을 때에도 전 영역에서 환자군의 두께가 대조군에 비해 유의하게 얇았다(Table 3). 황반의 SCP 밀도를 분석했을 때 전체 값은 환자군에서 $42.77 \pm 4.07\%$ 로 대조군의 $45.71 \pm 3.62\%$ 에 비해 유의하게 낮았고($p=0.008$), 구획별 비교에서는 중심와부근의 하측을 제외하고 전 구획에서 환자군의 혈관 밀도가 유의하게 낮은 결과를 보였다(Table 3).

에탐부톨에 의한 독성시신경병증 환자 22안 내에서 피어슨 상관분석을 이용하여 혈관 밀도와 신경층 두께의 상관관계를 분석하였을 때, 유두주위 RNFL 평균 두께와 RPC 밀도가 상관계수 0.811로 뚜렷한 양의 상관관계를 보였고, 이는 통계적으로 유의하였다($p<0.001$). 상측, 하측, 내측, 이측으로 나누어 상관분석을 시행하였을 때에도 모든 분획에서 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 보였다(Fig. 1A-D). 황반부의 신경층 두께와 혈관 밀도의 상관관계 분석에서는 GC/IPL 평균 두께와 SCP 밀도는 유의한 관계가 없었지만(Fig. 1E), GC/IPL 최소 두께의 평균값과 SCP 밀도는 상관계수 0.445로 유의한 양의 상관관계를 보였다($p=0.037$, Fig. 1F).

고 찰

본 연구에서는 OCTA를 통해 에탐부톨에 의한 독성시신경병증 환자에서 유두주위와 황반부의 혈관 밀도를 분석함으로써 에탐부톨의 안독성이 기존의 병인으로 알려진 신경절세포의 손상과⁶ 축삭의 변성¹⁹ 이외에도 혈관의 기능장애에 영향을 미치는지를 확인하고자 하였다. 기존에 에탐부톨에 의한 독성시신경병증의 조기 진단에 시유발전위검사, OCT의 사용을 주제로 한 기존 연구는 있었지만^{10,20} OCTA의 활용에 대한 연구는 현재까지 드물기에,²¹ 본 연구는 의미를 가진다. OCTA는 연속적인 단면촬영에서 적혈구 움직임을 감지하여 미세혈관 구조를 분석하는 원리를 이용하는 영상 기구로써²² 조영제를 사용하지 않고 비침습적으로 망막혈관의 구조, 모양, 밀도 등을 비교적 쉽게 관찰할 수 있다는 장점이 있다. 본 연구에서 OCTA를 이용하여 에탐부톨에 의한 독성시신경병증의 혈관을 분석하였을 때 환자군에서 이측부의 RPC 밀도 및 황반부의 SCP 밀도가 유의하게 낮음을 확인하였고, 이러한 혈관 밀도는 유두주위 RNFL 두께 및 황반부의 최소 GC/IPL 두께와 각각 양의 상관관계가 있었다.

에탐부톨의 시신경독성에 대한 기전은 명확하게 밝혀지

Table 3. Comparison of macular structure between ethambutol optic neuropathy group and control group

	EON group	Control group	<i>p</i> -value*
Macular GC/IPL thickness (μm)			
Average	66.55 ± 14.44	77.77 ± 9.75	0.001
Minimum	53.59 ± 18.24	70.58 ± 12.79	<0.001
Superior	65.50 ± 14.12	78.35 ± 13.67	0.002
Superonasal	65.05 ± 15.56	78.55 ± 13.17	0.001
Inferonasal	66.86 ± 15.77	75.81 ± 13.26	0.030
Inferior	67.00 ± 13.06	77.26 ± 8.63	0.001
Inferotemporal	68.73 ± 16.51	79.32 ± 9.34	0.005
Superotemporal	68.68 ± 15.79	78.03 ± 9.24	0.009
Superficial retinal vessel density (%)			
Whole	42.77 ± 4.07	45.71 ± 3.62	0.008
Fovea	13.32 ± 6.54	18.06 ± 5.73	0.007
Parafovea			
Superior	46.64 ± 5.87	50.23 ± 3.88	0.010
Inferior	48.00 ± 5.75	49.74 ± 5.56	0.273
Nasal	46.91 ± 4.14	50.35 ± 3.55	0.002
Temporal	46.41 ± 6.92	50.10 ± 4.89	0.013
Perifovea			
Superior	46.14 ± 4.84	48.61 ± 3.54	0.036
Inferior	44.05 ± 5.14	47.61 ± 4.51	0.010
Nasal	49.32 ± 4.38	51.74 ± 3.97	0.041
Temporal	41.68 ± 3.29	44.84 ± 4.63	0.008

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

EON = ethambutol optic neuropathy; GC/IPL = ganglion cell/inner plexiform layer.

**t*-test.

지는 않았으나 에탐부톨의 독성이 adenosine triphosphate를 생산하는 역할을 하는 사립체의 대사를 저해하기 때문에

많은 양의 사립체 호흡 활성도를 필요로 하는 신경절세포의 손상이 진단 초기부터 나타난다고 알려져 있고,⁶ 이는

Figure 1. Scatter plots between vessel density and retinal nerve fiber layer (RNFL) on peripapillary and macula. In each sector, peripapillary RNFL thickness was positively correlated with radial peripapillary capillary (RPC) vessel density in correlation plot (A-D). On the macular area, average macular ganglion cell/inner plexiform layer (GC/IPL) thickness had no correlation with superficial vessel density (E). However, minimum macular GC/IPL thickness was positively associated with macular superficial vessel density (F).

사립체의 기능장애를 초래하는 유전, 독성, 영양 시신경병증에서 공통적으로 관찰되는 소견이다.²³ 에탐부톨 독성이 원숭이의 망막신경절세포의 구조적, 기능적 손상을 야기하며²⁴ 임상적으로도 다수의 연구에서 에탐부톨 복용자의 GC/IPL 두께의 감소를 보고하였고,²⁵⁻²⁷ 본 연구에서도 대조군에 비해 전 분획에서 환자군의 황반부 GC/IPL 두께의 감소가 관찰되었다.

최근 Su et al²¹은 시기능의 이상이 나타나지 않은 상태의 에탐부톨 복용자에게서 평균 GC/IPL 두께의 감소가 나타나지 않았음에도 중심와의 혈관 밀도가 감소함을 보고하면서 에탐부톨이 황반부의 혈관 기능에도 영향을 미친다고 하였다. 그리고 이러한 연구 결과를 통해 중심 황반 혈관 밀도의 저하가 망막신경절세포의 대사 조절의 허용치를 초과할 때, 신경절세포의 자멸이 시작되어 GC/IPL 두께가 감소하므로 결론적으로 신경절세포 두께의 감소 이전에 혈관 밀도 감소가 선행한다는 가설을 제시하였다. 본 연구에서도 황반부의 신경절세포의 혈액 공급을 담당하는 표층 모세혈관의 혈관 밀도를 구획별로 세분화하여 분석하였는데 통계적으로 유의하게 밀도가 저하되었고, 저하된 혈관 밀도는 평균 GC/IPL 두께와는 유의한 상관관계가 없었지만 최소 GC/IPL 두께와 양의 상관관계가 있음을 알게 되었다. 앞서 Lee et al²⁵은 초기 에탐부톨에 의한 독성시신경병증에서 황반부 GC/IPL 두께를 측정하는 여러 변수 중 최소 GC/IPL 두께가 병의 초기 진단에 가장 의미있는 인자로 보고하면서 65 μm 이하일 경우 진단적 가치가 있다고 언급하였다. 같은 맥락으로 본 연구에서의 환자군의 최소 GC/IPL 두께는 $53.59 \pm 18.24 \mu\text{m}$ 였고, 질환의 초기 단계부터 수치 변화가 나타나는 최소 GC/IPL 두께가 표층 모세혈관 밀도와 유의한 양의 상관관계가 있었을 것으로 생각된다. 이 외에도 녹내장과 뇌병변 질환의 진단 척도에도 GC/IPL 두께가 밀접한 연관이 있으며 그중에서도 GC/IPL 두께의 최소값이 가장 밀접한 관계가 있다는 이전 연구를 보았을 때,^{28,29} 본 연구에서 최소 GC/IPL 두께와 유의한 상관관계를 보인 SCP 밀도 또한 이전 연구들에 기초하여 초기 에탐부톨에 의한 독성시신경병증의 경과를 보는 유의미한 지표가 될 수 있을 것으로 생각된다.

두 번째 연구 결과로 유두주위 RNFL 두께와 혈관 밀도를 분석하였는데 이측부의 RPC 밀도가 환자군에서 낮은 결과 외에는 두 군 간 통계적 유의성은 없었다. Han et al²⁰은 에탐부톨에 의한 독성시신경병증 환자에서 증상이 발생한 시점의 이측부의 유두주위 RNFL은 Leber 유전시신경병증의 급성기 소견처럼 시신경축삭의 부종으로 인해 두꺼워진다고 보고하였고, Kim and Park¹⁰ 또한 에탐부톨 복용 5개월 후에 이측과 하측 사분면에서 RNFL 두께가 증가하

였다가 복용을 중단하고 축삭의 부종이 회복됨에 따라 두께가 가역적으로 다시 감소한다고 발표하였다. 반면 Kim and Hwang³⁰은 에탐부톨에 의한 독성시신경병증 5명의 유두주위 RNFL을 분석했을 때 초기에는 4명에서 두께가 정상 범위였고, 시간이 지나면서 2명에서만 이측부의 얇아짐이 나타났기에 OCT는 초기 진단의 도구로는 한계가 있음을 보고하였고, Lee et al²⁵의 연구에서도 환자의 유두주위 RNFL 두께를 구획별로 분석했을 때 모든 분획에서 대조군과 유의한 차이가 없었다. 본 연구에서도 대조군과 비교했을 때 수치상으로는 환자군의 유두주위 RNFL이 얇지만 통계적 유의성은 없어서 앞서 언급한 두 연구의 결과와 상응한다. 환자군의 유두주위 모세혈관 분석에서도 이측부를 제외하면 대조군과 유의한 차이가 없었는데, 이를 통해 에탐부톨의 안독성은 병의 초기에는 유두주위의 해부학적 손상보다는 황반부의 신경절세포층의 손상이 먼저 관찰됨을 알 수 있다.²⁰ 이측의 모세혈관 밀도만 유의하게 환자군에서 낮은 결과는 중심와의 망막신경절세포가 시신경유두의 이측으로 시신경유두황반다발(papillomacular bundle)을 형성하며 들어가는 해부학적 특성으로 인해 이측의 변화가 먼저 관찰되었을 수 있다. 에탐부톨에 의한 독성시신경병증에 발생하는 유두주위 RNFL 두께 변화를 신경절세포의 해부학적인 연관성에서 바라본 이전 연구에서는 지름이 긴 parasol ganglion cell axon이 모이는 유두주위 RNFL의 상측과 하측에서는 두께 증가가 보이며, 용적 대비 표면적 비율이 작은 midget ganglion cell axon이 모이는 이측 유두주위 RNFL, 즉 유두황반다발에서는 두께가 감소하였음을 보였다.^{31,32} 이렇게 유두주위 이측과 상하측의 신경세포 구성이 해부학적으로 차이를 보이기 때문에 본 연구에서 관찰된 이측부의 RPC 밀도의 감소 또한 독성시신경병증의 초기 소견으로 다른 구조 변화에 선행하여 나타났을 가능성이 있으나 이에 대해서는 다수의 환자를 대상으로 한 추가 연구가 필요하다.

이 논문의 한계점은 적은 수의 환자를 대상으로 하여 후향적으로 진행된 연구라 점, 환자군 내에서 황반부 GC/IPL 두께와 혈관 밀도의 상관관계를 분석할 때 분획별로 세부 분석을 하지 못하고 전체 평균값의 상관관계만 보았다는 한계가 있다. 그리고 에탐부톨 복용을 중단하고 점차적으로 시기능이 개선됨에 따라 혈관 밀도의 변화 여부를 확인하지 못한 단면 연구라는 제한점도 있다. 에탐부톨의 복용 기간, 하루 복용량, 신기능부전 등이 에탐부톨에 의한 독성시신경병증의 발병률과 심한 정도와 상관관계를 보인다는 보고가 있는데^{20,26} 이와 관련하여 시기능과 혈관 밀도의 연관성과 같은 기능과 구조의 관계에 대한 추가적인 연구도 의미가 있을 것으로 생각된다.

결론적으로, 에탐부톨에 의한 독성시신경병증 환자에서 기존에 알려진 황반부의 GC/IPL 두께의 감소뿐만 아니라 이측의 RPC 밀도와 황반의 표층 SCP 밀도도 감소하였다는 본 연구의 결과를 보았을 때 OCTA를 이용한 시신경유두와 황반부의 혈관 밀도를 분석하는 것은 에탐부톨에 의한 독성시신경병증의 조기 진단과 경과를 객관적으로 평가하는 유용한 정보라고 생각된다.

REFERENCES

- Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, et al. Harrison's principles of internal medicine, 20th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, 2018;1119-20.
- Ezer N, Benedetti A, Darvish-Zargar M, Menzies D. Incidence of ethambutol-related visual impairment during treatment of active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:447-55.
- Lee EJ, Kim SJ, Choung HK, et al. Incidence and clinical features of ethambutol-induced optic neuropathy in Korea. *J Neuroophthalmol* 2008;28:269-77.
- Schild HS, Fox BC. Rapid-onset reversible ocular toxicity from ethambutol therapy. *Am J Med* 1991;90:404-6.
- Derka H. Does a correlation exist between Myambutol dosage and occurrence of optic neuritis. *Ophthalmologica* 1975;171:123-31.
- Jang BL. Neuro-ophthalmology, 3rd ed. Seoul: Ilchokak Publishing Co., 2017;290.
- Carr RE, Henkind P. Ocular manifestations of ethambutol, toxic amblyopia after administration of an experimental antituberculous drug. *Arch Ophthalmol* 1962;67:566-71.
- Tsai RK, Lee YH. Reversibility of ethambutol optic neuropathy. *J Ocul Pharmacol Ther* 1997;13:473-7.
- Woung LC, Jou JR, Liaw SL. Visual function in recovered ethambutol optic neuropathy. *J Ocul Pharmacol Ther* 1995;11:411-9.
- Kim KL, Park SP. Visual function test for early detection of ethambutol induced ocular toxicity at the subclinical level. *Cutan Ocul Toxicol* 2016;35:228-32.
- Menon V, Jain D, Saxena R, Sood R. Prospective evaluation of visual function for early detection of ethambutol toxicity. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1251-4.
- Choi SY, Hwang JM. Optic neuropathy associated with ethambutol in Koreans. *Korean J Ophthalmol* 1997;11:106-10.
- Chung JK, Park YB, Park SP. Visual function test for early detection of ethambutol-induced ocular toxicity. *J Korean Ophthalmol Soc* 2012;53:694-9.
- Kim BK, Ahn M. The use of optical coherence tomography in patients with ethambutol-induced optic neuropathy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:1107-12.
- Detle TM, Spitznas M, Göbbels M, et al. Visually evoked cortical potentials for early detection of optic neuritis in ethambutol therapy. *Fortschr Ophthalmol* 1991;88:546-8.
- Lee JH, Choi SB, Choi J. Regular ophthalmic examination of patients taking ethambutol. *J Korean Ophthalmol Soc* 2016;57:1939-45.
- Yoon YH, Jung KH, Sadun AA, et al. Ethambutol-induced vacuolar changes and neuronal loss in rat retinal cell culture: mediation by endogenous zinc. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000;162:107-14.
- Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, et al. Detailed vascular anatomy of the human retina by projection-resolved optical coherence tomography angiography. *Sci Rep* 2017;7:42201.
- Lessell S. The histology and histochemistry of the rat's optic nerve and chiasm. *Am J Ophthalmol* 1977;84:681-8.
- Han J, Byun MK, Lee J, et al. Longitudinal analysis of retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer thickness in ethambutol-induced optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253:2293-9.
- Su L, Li Q, Zhu L, et al. Characterisation of macular superficial vessel density alteration in preclinical ethambutol-induced optic neuropathy using optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol* 2020;bjophthalmol-2020-317742.
- Spaide RF, Klanecnik JM Jr, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:45-50.
- Pan BX, Ross-Cisneros FN, Carelli V, et al. Mathematically modeling the involvement of axons in Leber's hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:7608-17.
- Kinoshita J, Iwata N, Maejima T, et al. Retinal function and morphology in monkeys with ethambutol-induced optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:7052-62.
- Lee JY, Han J, Seo JG, et al. Diagnostic value of ganglion cell-inner plexiform layer for early detection of ethambutol-induced optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 2019;103:379-84.
- Lee JY, Choi JH, Park KA, Oh SY. Ganglion cell layer and inner plexiform layer as predictors of vision recovery in ethambutol-induced optic neuropathy: a longitudinal OCT analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59:2104-9.
- Vieira LM, Silva NF, Dias dos Santos AM, et al. Retinal ganglion cell layer analysis by optical coherence tomography in toxic and nutritional optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 2015;35:242-5.
- Moon H, Yoon JY, Lim HT, Sung KR. Ganglion cell and inner plexiform layer thickness determined by spectral domain optical coherence tomography in patients with brain lesions. *Br J Ophthalmol* 2015;99:329-35.
- Na JH, Sung KR, Baek S, et al. Detection of glaucoma progression by assessment of segmented macular thickness data obtained using spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:3817-26.
- Kim YK, Hwang JM. Serial retinal nerve fiber layer changes in patients with toxic optic neuropathy associated with antituberculosis pharmacotherapy. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25:531-5.
- Sheng WY, Su LY, Ge W, et al. Analysis of structural injury patterns in peripapillary retinal nerve fibre layer and retinal ganglion cell layer in ethambutol-induced optic neuropathy. *BMC Ophthalmol* 2021;21:132.
- Sadun A. Mitochondrial optic neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:424-6.

= 국문초록 =

빛간섭단층혈관조영술을 이용한 에탐부톨에 의한 독성시신경병증에서의 시신경 주위 혈관 분석

목적: 빛간섭단층혈관조영술(OCTA)을 이용하여 에탐부톨에 의한 독성시신경병증 환자의 유두주위 및 황반부의 미세혈관 밀도의 변화를 분석하고자 한다.

대상과 방법: 에탐부톨에 의한 독성시신경병증으로 진단받은 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 연령, 성별, 복용량, 복용기간, 최대교정시력, 색각검사, 시야검사 결과 등 안과 질환이 없는 환자를 대조군으로 하여 비교 분석하였다. 또 유두주위 망막신경섬유층(RNFL) 두께, 황반부 신경절세포/내망상층(GC/IPL) 두께를 비교하였고, 방사모양유두주위모세혈관(RPC) 밀도 및 황반부의 표층모세혈관층(SCP) 밀도를 비교하였다.

결과: 환자 22안과 대조군 31안이 대상에 포함되었다. 두 군의 OCTA 결과를 비교하였을 때 유두주위 RNFL 두께는 유의한 차이가 없었고, RPC 밀도는 이측부에서 환자군이 $48.00 \pm 8.23\%$ 로 대조군의 $52.39 \pm 5.58\%$ 에 비해 유의하게 낮았다($p=0.025$). 황반부의 평균 GC/IPL 두께와 전체 SCP 밀도 또한 모두 유의하게 환자군에서 낮았다($p=0.001$, $p=0.008$). 환자군 내에서 유두주위 RNFL의 평균 두께와 RPC 밀도가 양의 상관관계를 보였고($r=0.811$, $p<0.001$), 황반부의 최소 GC/IPL 두께와 전체 SCP 밀도 또한 유의한 양의 상관관계를 보였다($r=0.445$, $p=0.037$).

결론: 환자군에서 이측부의 RPC 밀도 및 황반부의 SCP 밀도가 유의하게 낮음을 통해 에탐부톨의 안독성은 축삭의 변성뿐만 아니라 시신경유두 및 황반부 모세혈관의 기능장애에도 영향을 미침을 알 수 있다.

〈대한안과학회지 2022;63(1):75-82〉

신정욱 / Jeong Wook Shin

대구가톨릭대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Daegu Catholic University School of Medicine