녹내장과 비동맥염 앞허혈시신경병증의 진단에서 망막신경섬유층두비의 유용성

Retinal Nerve Fiber Layer-to-Disc Ratio Distinguishing Glaucoma from Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy

박동희 · 최연주 · 박성표 · 나경익

Donghee Park, MD, Youn Joo Choi, MD, Sung Pyo Park, MD, PhD, Kyeong Ik Na, MD

한림대학교 강동성심병원 안과

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

Purpose: To evaluate the diagnostic value of retinal nerve fiber layer-to-disc ratio (RDR) compared to established parameters including retinal nerve fiber layer thickness (RNFLT), Bruch membrane opening-minimum rim width (BMO-MRW), and Bruch membrane opening-minimum rim area (BMO-MRA) for differentiating between open angle glaucoma (OAG) and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION).

Methods: This retrospective study included 23 optic disc size-matched normal control eyes and 23 OAG and NAION eyes matched according to global RNFLT. The RDR, RNFLT, BMO-MRW, and BMO-MRA were analyzed; the diagnostic capabilities of these parameters were compared using the area under the receiver operating characteristic curve (AUC).

Results: The global BMO-MRW and total BMO-MRA were lower in the OAG group than in the other two groups (all $p < 0.001$). RDR was greatest in the OAG group, followed by the healthy and NAION groups ($p < 0.001$). Between the OAG and NAION groups, the AUCs for temporal inferior BMO-MRW, total BMO-MRA, and RDR were 0.987, 0.996, and 1.000, respectively; these were greater than the temporal inferior RNFLT (0.811; $p = 0.005$, $p = 0.006$, and $p = 0.006$, respectively).

Conclusions: RDR could be one of the useful parameters for differential diagnosis in OAG and NAION.

J Korean Ophthalmol Soc 2022;63(2):191-201

Keywords: Bruch membrane, Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, Open angle glaucoma, Optic nerve head, Optical coherence tomography

■ Received: 2021. 9. 23. ■ Revised: 2021. 10. 30.

■ Accepted: 2022. 1. 17.

■ Address reprint requests to Kyeong Ik Na, MD

Department of Ophthalmology, Hallym University Kangdong
Sacred Heart Hospital, #150 Seongan-ro, Gangdong-gu, Seoul
05355, Korea

Tel: 82-2-2224-2274, Fax: 82-2-470-2088

E-mail: hypocenter@naver.com

* This research was supported by the Korean Association of
Retinal Degeneration.

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

녹내장은 망막신경절세포의 손상과 시신경축삭의 소실로 인한 전형적인 시신경의 구조적 손상 및 그에 따른 비가역적인 시야결손의 기능적 손상을 특징으로 하는 시신경병증이다.¹ 녹내장에서 나타나는 망막신경섬유층 두께(retinal nerve fiber layer thickness, RNFLT)의 감소 소견은 허혈시신경병증, 시신경염, 유전시신경병증, 외상시신경병증을 포함하는 비녹내장시신경병증과, 다발경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병 등의 중심신경계 질환에서도 관찰될 수 있다.² RNFLT 감소를 보이는 비녹내장시신경병증 중 대표적인 질환으로서 비동맥염 앞허혈시신경병증(nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)은 일반적으로 단안에

갑작스러운 무통성의 시력저하와 시야장애가 발생하며 유두부종, 유두주위 불꽃무늬 출혈, 상대구심동공운동장애를 동반한다.³ NAION 발병 초기에는 RNFLT가 증가하지만, 시간이 지나면서 시신경유두부종이 점차 줄어들며 따라 시신경유두가 창백해지고 위축되며 RNFLT가 정상안의 두께에 비해 얇아진다.⁴

스펙트럼영역 빛간섭단층촬영(spectrum domain-optical coherence tomography, SD-OCT)의 발달과 함께, 녹내장의 진단에 브루크막 개방 최소 시신경유두테 폭(Brach membrane opening-minimum rim width, BMO-MRW)과 브루크막 개방 최소 시신경유두테 넓이(Brach membrane opening-minimum rim area, BMO-MRA)가 유용하다고 보고되었다.⁵⁻⁸ 녹내장과 NAION을 구분하기 위해 시신경유두의 형태학적, 기능적 차이에 대한 연구가 이루어졌고,⁹⁻¹² Resch et al¹²은 NAION의 RNFLT는 개방각녹내장(open angle glaucoma, OAG)과 유사하나 BMO-MRW는 정상인과 비슷하다고 보고하였다. 이에 더해 최근 녹내장과 비녹내장성 망막신경섬유층 결손을 감별하기 위한 새로운 지표로서 망막신경섬유층유두비(retinal nerve fiber layer-to-disc ratio,

RDR)가 소개되었다.¹³ 본 연구에서는 OAG와 NAION의 감별진단에서 RDR의 진단력을 분석하고 RNFLT 및 브루크막 개방(Brach membrane opening, BMO) 기반의 지표들과 비교하고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 2017년 1월부터 2020년 1월까지 한림대학교 강동성심병원 안과에서 SD-OCT를 시행한 환자 중 나이와 시신경유두 크기 및 평균 RNFLT를 일치시킨 OAG와 NAION 각 23안과 나이와 시신경유두 크기를 일치시킨 정상안 23안에 대해 후향적으로 분석하였다. 본 연구는 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였으며, 강동성심병원 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받아 진행하였다(IRB 승인 번호: 2020-06-013).

모든 대상자는 병력청취, 최대교정시력 측정, 자동굴절검사, 세극등현미경검사, 골드만압평안압계검사를 포함한 전반적인 안과검진을 시행하였고, 전방각경검사, 망막신경섬유층 및 시신경유두 촬영(TRC-NW8; Topcon Medical Systems,

Figure 1. (A) Definition and calculation of Bruch membrane opening-minimum rim width (BMO-MRW) and Bruch membrane opening-minimum rim area (BMO-MRA). Within each of the 24 B-scans, BMO-MRW was defined as the shortest distance from Bruch membrane opening (BMO) point to internal limiting membrane (ILM) at an angle θ above the BMO reference plane. (B, C) The height of each trapezium equaled BMO-MRW at this angle. The bottom length of the trapezium equaled the circumference within that sector, $2\pi r/48$, where r (dotted line) was the distance from BMO centroid to each BMO point (star). The top then was set equal to $2\pi r/48 \times (r - \text{BMO-MRW} \times \cos[\theta])$. Finally the area of each trapezium was calculated using the following formula: $(2\pi r/48 + 2\pi r/48 \times (r - \text{BMO-MRW} \times \cos[\theta]) \times \text{BMO-MRW})/2$. The global BMO-MRA was the sum areas of 48 trapezia at varying angles.

Inc., Oakland, NJ, USA), SD-OCT (Spectralis OCT; Heidelberg Engineering Inc., Heidelberg, Germany) 검사를 시행하였다. OAG 환자 및 NAION 환자의 경우 추가적으로 자동시야검사(Humphrey Field Analyzer, HFA II; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)를 시행하였다.

OAG는 전방각경검사에서 개방각을 보이고, 망막신경섬유층 및 시신경유두 사진에서 특징적인 녹내장성 시신경손상을 보이며, 자동시야검사에서 이에 상응하는 녹내장성 시야결손이 있는 경우로 정의하였다. 특징적인 녹내장성 시신경손상이란 수직유두함몰비의 증가, 시신경유두테의

Figure 2. (A) “Retinal nerve fiber layer (RNFL) area” and “disc area” to calculate retinal nerve fiber layer to disc ratio in optical coherence tomography image. (B) “RNFL area” was calculated as cylinder of 3.5 mm diameter centered at disc. The height of the cylinder was global retinal nerve fiber layer thickness (RNFLT). (C) “Disc area” corresponded to the combined Bruch membrane opening-minimum rim area of all sectors. ILM = internal limiting membrane; BMO-MRW = Bruch membrane opening-minimum rim width; BMO = Bruch membrane opening; RDR = retinal nerve fiber layer-to-disc ratio.

Table 1. Comparison of demographics, visual field parameter, and retinal nerve fiber layer thickness among the three subject groups

	OAG (n = 23)	NAION (n = 23)	healthy (n = 23)	p-value	Post hoc
Age (years)	62.30 ± 9.80	63.91 ± 13.64	61.17 ± 6.26	0.667 [*]	
Sex, male	12 (52.2)	10 (43.5)	13 (56.5)		
Spherical equivalent (diopters)	-0.85 ± 3.00	-0.40 ± 3.00	0.11 ± 2.07	0.633 [†]	
IOP (mmHg)	15.50 ± 5.21	11.35 ± 3.10	12.70 ± 2.62	0.003 [†]	NAION, healthy < OAG
Visual field parameter					
Mean deviation (dB)	-13.22 ± 5.63	-13.71 ± 7.70		0.807 [‡]	
Pattern standard deviation (dB)	11.75 ± 3.42	8.91 ± 3.95		0.003 [§]	
RNFLT (μm)					
Global	68.70 ± 10.06	65.78 ± 22.28	105.35 ± 9.13	<0.001 [†]	OAG, NAION < healthy
Temporal superior	90.04 ± 29.55	77.61 ± 34.97	136.57 ± 21.98	<0.001 [†]	OAG, NAION < healthy
Temporal	56.87 ± 12.09	58.17 ± 20.81	79.30 ± 12.28	<0.001 [§]	OAG, NAION < healthy
Temporal inferior	55.96 ± 29.57	100.87 ± 45.55	160.00 ± 15.99	<0.001 [†]	OAG < NAION < healthy
Nasal inferior	70.26 ± 22.17	73.30 ± 34.40	116.96 ± 19.09	<0.001 [‡]	OAG, NAION < healthy
Nasal	62.39 ± 14.18	50.39 ± 22.94	82.43 ± 12.28	<0.001 [†]	OAG, NAION < healthy
Nasal superior	101.61 ± 25.14	71.22 ± 41.99	131.35 ± 20.87	<0.001 [‡]	NAION < OAG < healthy

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

OAG = open angle glaucoma; NAION = nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy; IOP = intraocular pressure; RNFLT = retinal nerve fiber layer thickness.

^{*}One-way analysis of variance; [†]Kruskal-Wallis test; [‡]student's *t*-test; [§]Mann-Whitney test.

Figure 3. Comparison of (A) retinal nerve fiber layer thickness (RNFLT), (B) Bruch membrane opening-minimum rim width (BMO-MRW), and (C) Bruch membrane opening-minimum rim area (BMO-MRA) in each sector among the three subject groups. T = temporal; TS = temporal superior; SN = superior nasal; N = nasal; NI = nasal inferior; TI = temporal inferior; OAG = open angle glaucoma; NAION = nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy.

Table 2. Comparison of optic nerve head parameters among the three subject groups

	OAG (n = 23)	NAION (n = 23)	Healthy (n = 23)	p-value	Post hoc
BMO area (mm ²)	2.04 ± 0.23	2.04 ± 0.53	2.05 ± 0.37	0.994*	
BMO-MRW (μm)					
Global	162.87 ± 28.80	280.22 ± 75.85	287.87 ± 31.80	<0.001 [†]	OAG < NAION, healthy
Temporal superior	166.96 ± 60.98	259.70 ± 93.01	284.52 ± 36.14	<0.001*	OAG < NAION, healthy
Temporal	128.22 ± 28.23	217.39 ± 78.27	201.96 ± 31.14	<0.001 [†]	OAG < NAION, healthy
Temporal inferior	103.30 ± 51.25	313.39 ± 92.83	310.61 ± 32.53	<0.001 [†]	OAG < NAION, healthy
Nasal inferior	173.30 ± 54.92	324.35 ± 75.06	349.87 ± 44.90	<0.001 [†]	OAG < NAION, healthy
Nasal	191.22 ± 39.50	302.48 ± 93.37	311.83 ± 48.20	<0.001*	OAG < NAION, healthy
Nasal superior	208.57 ± 50.06	304.91 ± 86.50	333.43 ± 51.42	<0.001*	OAG < NAION, healthy
BMO-MRA (mm ²)					
Total	0.76 ± 0.13	1.40 ± 0.31	1.31 ± 0.21	<0.001*	OAG < NAION, healthy
Temporal superior	0.09 ± 0.03	0.17 ± 0.04	0.13 ± 0.03	<0.001*	OAG < healthy < NAION
Temporal	0.18 ± 0.06	0.36 ± 0.10	0.23 ± 0.05	<0.001*	OAG < healthy < NAION
Temporal inferior	0.07 ± 0.03	0.17 ± 0.04	0.15 ± 0.02	<0.001*	OAG < healthy < NAION
Nasal inferior	0.07 ± 0.03	0.18 ± 0.05	0.17 ± 0.03	<0.001 [†]	OAG < NAION, healthy
Nasal	0.25 ± 0.06	0.37 ± 0.12	0.47 ± 0.08	<0.001 [†]	OAG < NAION < healthy
Nasal superior	0.25 ± 0.06	0.37 ± 0.12	0.47 ± 0.08	<0.001*	OAG < NAION, healthy
RDR	1.01 ± 0.13	0.52 ± 0.14	0.89 ± 0.10	<0.001*	NAION < healthy < OAG

Values are presented as mean ± standard deviation.

OAG = open angle glaucoma; NAION = nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy; BMO = Bruch membrane opening; MRW = minimum rim width; MRA = minimum rim area; RDR = retinal nerve fiber layer-to-disc ratio.

*One-way analysis of variance; [†]Kruskal-Wallis test.

패임을 보이고 일치하는 부위에 망막신경섬유층 결손을 보이는 경우로 정의하였다. 녹내장성 시야결손은 최소 두 번의 연속적인 검사에서 pattern deviation plot에서 활모양 영역에 있는 인접한 3개 이상 점의 역치가 정상 5% 미만에서 나타나고, 그중 한 점이 1% 미만일 때이거나, glaucoma hemifield test에서 outside normal limits가 나타날 때, 또는 pattern standard deviation이 정상 5% 미만으로 나타나는 경우로 정의하였다. 또한 자동시야검사는 신뢰도 지표 중 주시상실이 20% 미만, 가음성 및 가양성이 15% 미만인 경우에만 신뢰성 있는 결과로 판단하고 분석에 포함하였다.

NAION은 무통성의 갑작스러운 시력저하와 함께 상대구

심동공운동장애가 있으며, 초기 안저검사에서 시신경유두 부종 및 유두 경계부나 주변 망막 표면에 출혈이 있는 경우로 정의하였다. NAION 발병 후 6개월 이상 경과한 경우만을 연구에 포함하였다. 동맥염성 앞허혈시신경병증의 임상 증상이나 징후가 있는 경우에는 제외하였다. 정상안은 최대교정시력 20/40 이상, 안압 10-21 mmHg이며 망막신경섬유층 및 시신경유두 사진에서 녹내장성 시신경손상을 보이지 않는 경우로 정의하였다.

전체 환자 중에서 나이 18세 이하, 안저검사 및 시야검사에 영향을 미칠 수 있는 전안부 및 망막질환을 동반한 경우, 합병증 없이 이루어진 백내장수술을 제외한 이전 안과

Figure 4. Optical coherence tomography images of representative cases in healthy group (A, B), nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) (C, D), and open angle glaucoma (OAG) (E, F). There was no difference in retinal nerve fiber layer thickness (RNFLT) between NAION and OAG (D, F). On the other hand, Bruch membrane opening-minimum rim width (BMO-MRW) was relatively decreased in OAG compared to NAION (C, E) (arrowheads). TMP = temporal; TS = temporal superior; NS = nasal superior; NAS = nasal; NI = nasal inferior; TI = temporal inferior.

적 수술 병력이 있는 경우, SD-OCT image quality score가 20 이하인 경우, OAG와 NAION을 모두 진단받은 경우는 연구 대상에서 제외하였다. OAG 환자와 NAION 환자에서 단안에만 질병이 발병한 경우 해당 안을, 양안에 발병한 경우 무작위로 한쪽 눈을 선택하였다.

SD-OCT를 이용하여 시신경유두를 중심으로 한 직경 3.5 mm의 유두주위 원형을 기준으로 768개의 A-scan으로 이루어진 원형 스캔을 통해 RNFLT를 측정하였고, BMO-MRW의 측정을 위하여 시신경 둘레를 15° 간격으로 나누어 24개의 방사상 B-scan이 시행되었다. 각 B-scan은 25번 촬영의 평균값으로 정해졌고 1,536개의 A-scan으로 이루어졌다. 각 B-scan당 2개의 마주보고 있는 BMO-MRW 수치가 산출되어 총 48개의 BMO-MRW를 통해 평균값, 구역별(상이측, 이측, 하이측, 하비측, 비측, 상비측) BMO-MRW를 계산하였다. BMO-MRA는 각각의 BMO와 내경계막 사이에 BMO 평면과 θ 각도를 이루는 사다리꼴 넓이의 합으로 계산하였다.¹⁴

각 사다리꼴별 BMO-MRW를 W, 사다리꼴이 BMO 평면과 이루는 각도를 θ , BMO 중심에서 각 BMO까지의 거리를 r이라고 했을 때 사다리꼴 아랫변의 길이는 $2\pi/48$ 이고 윗변의 길이는 $2\pi/48 \times (r-W \times \cos[\theta])$ 로 계산되었다. 따라서 각 사다리꼴의 넓이는 $(2\pi/48 + 2\pi/48) \times (r-W \times \cos[\theta]) \times W/2$ 로 계산되었다(Fig. 1). 이렇게 계산된 총 48개의 BMO-MRA를 총합, 구역별(상이측, 이측, 하이측, 하비측, 비측, 상비측)로 구하였다.

RDR은 ‘망막신경섬유층 면적/시신경유두 면적’으로 정의하였다(Fig. 2).¹³ ‘망막신경섬유층 면적’은 시신경유두를 중심으로 하는 유두주위 원기둥 형태로 측정하였다. 원기둥의 높이는 SD-OCT로 측정된 평균 RNFLT (H)로 하였고 지름은 3.5 mm이므로, 망막신경섬유층 면적은 $\pi \times 3.5 \times H$ 로 계산되었다. ‘시신경유두 면적’은 총 BMO-MRA로, 위에서 설명한 바에 따라 구해진 48개의 BMO-MRA의 합으로 구하였다.

Table 3. Area under receiver operating characteristic curves for discriminating among the three subject groups

	OAG vs. NAION				OAG vs. Healthy				NAION vs. Healthy			
	AUC	95% CI		<i>p</i> -value	AUC	95% CI		<i>p</i> -value	AUC	95% CI		<i>p</i> -value
		Lower bond	Upper bond			Lower bond	Upper bond			Lower bond	Upper bond	
RNFLT												
Global	0.618	0.463	0.757	0.183	0.983	0.892	1.000	<0.001	0.925*	0.808	0.982	<0.001
Temporal superior	0.623	0.468	0.761	0.148	0.900	0.775	0.969	<0.001	0.890	0.763	0.963	<0.001
Temporal	0.515	0.363	0.665	0.867	0.937	0.824	0.987	<0.001	0.817	0.675	0.915	<0.001
Temporal inferior	0.811*	0.668	0.911	<0.001	0.989*	0.902	1.000	<0.001	0.849	0.712	0.937	<0.001
Nasal inferior	0.514	0.362	0.664	0.872	0.947	0.838	0.991	<0.001	0.860	0.726	0.945	<0.001
Nasal	0.694	0.540	0.821	0.026	0.877	0.747	0.955	<0.001	0.848	0.711	0.937	<0.001
Nasal superior	0.728	0.576	0.848	0.004	0.826	0.686	0.922	<0.001	0.871	0.740	0.952	<0.001
BMO-MRW												
Global	0.976	0.882	0.999	<0.001	1.000*	0.923	1.000	<0.001	0.623	0.468	0.761	0.170
Temporal superior	0.810	0.667	0.910	<0.001	0.953	0.846	0.993	<0.001	0.664*	0.510	0.797	0.056
Temporal	0.954	0.848	0.994	<0.001	0.980	0.888	1.000	<0.001	0.561	0.407	0.707	0.484
Temporal inferior	0.987*	0.899	1.000	<0.001	0.998	0.919	1.000	<0.001	0.567	0.413	0.712	0.146
Nasal inferior	0.962	0.860	0.996	<0.001	0.998	0.919	1.000	<0.001	0.629	0.474	0.766	0.146
Nasal	0.870	0.737	0.951	<0.001	0.984	0.894	1.000	<0.001	0.566	0.412	0.712	<0.001
Nasal superior	0.847	0.710	0.936	<0.001	0.962	0.860	0.996	<0.001	0.660	0.505	0.793	0.055
BMO-MRA												
Total	0.996*	0.916	1.000	<0.001	1.000*	0.923	1.000	<0.001	0.575	0.420	0.719	0.386
Temporal superior	0.966	0.866	0.997	<0.001	0.873	0.742	0.953	<0.001	0.786	0.641	0.893	<0.001
Temporal	0.949	0.841	0.992	<0.001	0.779	0.632	0.888	<0.001	0.875*	0.744	0.954	<0.001
Temporal inferior	0.975	0.880	0.999	<0.001	0.957	0.852	0.995	<0.001	0.692	0.538	0.819	0.015
Nasal inferior	0.977	0.883	0.999	<0.001	0.981	0.889	1.000	<0.001	0.546	0.393	0.694	0.592
Nasal	0.832	0.692	0.926	<0.001	0.998	0.919	1.000	<0.001	0.800	0.655	0.903	<0.001
Nasal superior	0.873	0.742	0.953	<0.001	0.960	0.857	0.996	<0.001	0.628	0.473	0.765	0.135
RDR	1.000	0.923	1.000	<0.001	0.766	0.618	0.878	<0.001	0.985	0.896	1.000	<0.001

OAG = open angle glaucoma; NAION = nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy; AUC = area under receiver operating characteristic curve; CI = confidence interval; RNFLT = retinal nerve fiber layer thickness; BMO-MRW = Bruch membrane opening-minimum rim width; BMO-MRA = Bruch membrane opening-minimum rim area; RDR = retinal nerve fiber layer-to-disc ratio.

*The highest AUC among the seven sectors of each parameter.

통계적 분석은 IBM SPSS ver. 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)과 MedCalc version 9.3.7.0 (MedCalc Software, Ma riakerke, Belgium)을 이용하여 진행하였다. 나이, 구면 렌즈대응치(spherical equivalent), 안압, BMO 면적, 평균 및 각 구역의 RNFLT와 BMO-MRW, 총합 및 각 구역의 BMO-MRA, RDR 비교는 정규성 검정 결과에 따라 one-way analysis of variance 또는 Kruskal-Wallis test를 이용하였다. NAION안과 OAG안에서 측정된 자동시야검사 결과인 mean deviation은 Student's *t*-test, pattern standard deviation은 Mann Whitney test로 비교하였다. OAG와 NAION을 구분하기 위한 RNFLT, BMO-MRW, BMO-MRA, RDR의 진단력은 area under receiver operating characteristic curve (AUC)를 통해 비교하였다. 유의수준 *p*값이 0.05 미만일 경우 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

본 연구는 총 69안을 대상으로 하였으며, 정상안군, NAION군, OAG군에서 각각 23안이 포함되었다. 평균 나이는 62.46 ± 10.26 세였고, 세 군 간에 유의한 차이는 없었다($p=0.667$). 안압은 OAG군이 다른 두 군에 비해 높았다($p=0.002$). 자동시야검사의 mean deviation은 OAG군과 NAION군에서 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.807$) (Table 1).

평균 및 모든 구역의 RNFLT는 정상안군에 비해 OAG군과 NAION군이 얇았다($p<0.001$). 평균 및 대부분 구역의 RNFLT는 OAG군과 NAION군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다. 다만 하이측 구역에서는 NAION군에 비해 OAG군의 RNFLT가 얇았으며, 반대로 상비측에서는 OAG군에 비해 NAION군의 RNFLT가 얇았다(Table 1, Fig. 3A).

BMO 면적은 세 군 간에 유의한 차이가 없었다($p=0.994$). 평균 및 모든 구역별 BMO-MRW는 OAG군이 NAION군과 정상안군에 비해 작았으며 NAION군과 정상안군 사이에는 유의한 차이가 없었다($p<0.001$) (Table 2, Fig. 3B). BMO-MRA도 총합 및 모든 구역에서 OAG군이 다른 두 군에 비해 작

았다($p<0.001$). 총합, 하비측, 상비측 구역의 BMO-MRA는 NAION군과 정상안군 사이에 유의한 차이가 없었으나 상이측, 이측, 하이측에서는 NAION군이 정상안군에 비해 컸고, 비측 구역에서는 정상안군이 NAION군에 비해 컸다 (Table 2, Fig. 3C). RDR은 OAG군 1.01 ± 0.13 , 정상안군 0.89 ± 0.10 , NAION군 0.52 ± 0.14 의 순서대로 큰 값을 가졌다($p<0.001$) (Table 2). Fig. 4는 정상안, NAION안, OAG안의 대표 OCT 사진이다.

세 군을 구분하기 위한 네 가지 지표군(RNFLT, BMO-MRW, BMO-MRA, RDR)의 AUC를 구하였으며, 지표 간 진단력 비교에는 각 지표군에서 가장 높은 AUC 값을 이용하였다. OAG와 NAION을 구분하기 위한 AUC는 RDR이

Figure 5. Area under receiver operating characteristic curves of the highest sector of each parameter group for discriminating open angle glaucoma group from nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy group. RNFLT = retinal nerve fiber layer thickness; BMO-MRW = Bruch membrane opening-minimum rim width; BMO-MRA = Bruch membrane opening-minimum rim area; RDR = retinal nerve fiber layer-to-disc ratio.

Table 4. *p*-values for testing difference in area under receiver operating characteristic curves of the highest sector of each parameter group for discriminating open angle glaucoma group from nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy group

	Temporal inferior RNFLT	Temporal inferior BMO-MRW	Total BMO-MRA	RDR
Temporal inferior RNFLT	NA	0.005*	0.006*	0.006*
Temporal inferior BMO-MRW	0.005*	NA	0.465	0.351
Total BMO-MRA	0.006*	0.465	NA	0.462
RDR	0.006*	0.351	0.462	NA

RNFLT = retinal nerve fiber layer thickness; BMO-MRW = Bruch membrane opening-minimum rim width; BMO-MRA = Bruch membrane opening-minimum rim area; RDR = retinal nerve fiber layer-to-disc ratio; NA = not available.

**p* < 0.050.

Table 5. *p*-values for testing difference in area under receiver operating characteristic curves of the highest sector of each parameter group for discriminating open angle glaucoma group from healthy group

	Temporal inferior RNFLT	Global BMO-MRW	Total BMO-MRA	RDR
Temporal inferior RNFLT	NA	0.361	0.361	0.001*
Global BMO-MRW	0.361	NA	1.000	0.001*
Total BMO-MRA	0.361	1.000	NA	0.001*
RDR	0.001*	0.001*	0.001*	NA

RNFLT = retinal nerve fiber layer thickness; BMO-MRW = Bruch membrane opening-minimum rim width; BMO-MRA = Bruch membrane opening-minimum rim area; RDR = retinal nerve fiber layer-to-disc ratio; NA = not available.

**p* < 0.050.

Figure 6. Area under receiver operating characteristic curves of the highest sector of each parameter group for discriminating open angle glaucoma group from healthy group. RNFLT = retinal nerve fiber layer thickness; BMO-MRW = Bruch membrane opening-minimum rim width; BMO-MRA = Bruch membrane opening-minimum rim area; RDR = retinal nerve fiber layer-to-disc ratio.

1.000으로 가장 컸고, 하이측 RNFLT, 하이측 BMO-MRW, 총합 BMO-MRA의 AUC는 각각 0.811, 0.987, 0.996이었다 (Table 3). RDR과 하이측 BMO-MRW, 총합 BMO-MRA의 진단력은 유의한 차이가 없었고($p=0.351$, $p=0.462$), 하이측 BMO-MRW와 총합 BMO-MRA 사이에도 유의한 차이가 없었다($p=0.465$). 하지만 하이측 RNFLT는 하이측 BMO-MRW, 총 BMO-MRA, RDR에 비해 낮은 진단력을 보였다 ($p=0.005$, $p=0.006$, $p=0.006$) (Table 4, Fig. 5).

OAG와 정상안을 구분하기 위한 AUC는 평균 BMO-MRW와 총합 BMO-MRA가 1.000으로 가장 컸고, 하이측 RNFLT와 RDR의 AUC는 각각 0.989, 0.766이었다 (Table 3). 평균 BMO-MRW와 총합 BMO-MRA의 진단력은 하이측 RNFLT

와 유의한 차이가 없었으나(각 $p=0.361$) RDR에 비해 컸다 (각 $p=0.001$) (Table 5, Fig. 6).

NAION과 정상안을 구분하기 위한 AUC는 RDR이 0.985로 가장 컸고, 평균 RNFLT, 상이측 BMO-MRW, 이측 BMO-MRA의 AUC는 각각 0.925, 0.664, 0.875였다 (Table 3). RDR의 진단력은 평균 RNFLT와는 유의한 차이를 보이지 않았으나($p=0.169$), 상이측 BMO-MRW ($p<0.001$), 이측 BMO-MRA ($p=0.026$)과는 유의한 차이를 보였다 (Table 6, Fig. 7).

고 찰

이전에도 RNFLT 및 시신경유두 지표를 이용하여 녹내장과 비록내장성 망막신경섬유층 결손을 가지는 질환의 하나로 NAION을 비교한 연구들이 이루어졌다. Lee et al¹⁰은 NAION과 정상안압녹내장의 앞 사상관 깊이 및 사상관 전층 두께에 차이가 있음을 확인하였고, 이 지표들이 두 질환의 감별에 유용할 것이라고 보고하였다. 다른 연구들에서는 OAG와 NAION의 시신경유두 지표를 분석하여, 두 질환이 비슷한 RNFLT를 가짐에도 NAION에 비해 OAG에서 더 작은 BMO-MRW와 브루크막 개방 수평 시신경유두 폭을 보인다고 보고하였다.^{11,12} 이러한 결과들은 NAION이 OAG와 같이 망막신경섬유층 결손을 가지지만, 시신경유두 형태에는 유의한 차이가 있음을 보여준다.

본 연구에서는 평균을 포함해 대부분의 구역에서 OAG군과 NAION군의 RNFLT에 유의한 차이가 없었으나 하이측과 상비측 구역의 RNFLT가 유의한 차이를 보였다. 하이측 구역의 RNFLT가 OAG군에서 더 얇은 이유는 시신경유두의 하이측에서 녹내장성 손상이 가장 호발하기 때문인 것으로 생각된다.¹⁵ 반면 상비측 구역의 RNFLT가 NAION군에서 더 얇은 이유는 시신경유두의 상비측을 포함한 상측이 하측보다 NAION에서 손상을 많이 받는 곳이기 때문인 것으로 생각된다.⁴ BMO-MRW, BMO-MRA와 같은 시신경유두 지표는 모든 구역에서 OAG군이 NAION군에 비

Table 6. *p*-values for testing difference in area under receiver operating characteristic curves of the highest sector of each parameter group for discriminating nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy group from healthy group

	Global RNFLT	Temporal superior BMO-MRW	Temporal BMO-MRA	RDR
Global RNFLT	NA	0.001*	0.235	0.169
Temporal superior BMO-MRW	0.001*	NA	0.006*	<0.001*
Temporal BMO-MRA	0.235	0.006*	NA	0.026*
RDR	0.169	<0.001*	0.026*	NA

RNFLT = retinal nerve fiber layer thickness; BMO-MRW = Bruch membrane opening-minimum rim width; BMO-MRA = Bruch membrane opening-minimum rim area; RDR = retinal nerve fiber layer-to-disc ratio; NA = not available.

**p* < 0.050.

Figure 7. Area under receiver operating characteristic curves of the highest sector of each parameter group for discriminating nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy group from healthy group. RNFLT = retinal nerve fiber layer thickness; BMO-MRW = Bruch membrane opening-minimum rim width; BMO-MRA = Bruch membrane opening-minimum rim area; RDR = retinal nerve fiber layer-to-disc ratio.

해 작은 결과를 보였다. 또한 BMO-MRW의 모든 구역에서 NAION군과 정상안군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았으며 BMO-MRA의 총합도 NAION군과 정상안군 사이에 차이를 보이지 않았다. 이를 통해 NAION의 경우 비녹내장성 RNFLT 감소에 관한 이전 연구의 결과와 같이 시신경유두에 녹내장성 변화를 일으키지 않고 RNFLT의 감소가 일어나는 것을 확인할 수 있다.⁹⁻¹²

RNFLT는 시신경유두를 중심으로 한 직경 3.5 mm의 원형 스캔을 통해 얻는 반면, BMO-MRW는 시신경유두에서 직접적으로 측정되는 만큼 시신경유두에 대한 더 정확한 정보를 얻을 수 있다. 이전 연구들을 통해 BMO-MRW는 RNFLT보다 더 큰 녹내장 진단력을 가지며^{5,16} 시야검사와

더 강한 관계를 가진다는 점이 보고되었다.^{16,17} Kim et al⁷은 BMO-MRW와 RNFLT의 녹내장 진단력은 전체 평균에서는 유의한 차이가 없으나, 상이측, 상비측, 비측 구역에서 BMO-MRW의 녹내장 진단력이 RNFLT보다 더 높았다고 보고하였다.

BMO 기반 지표들의 높은 진단력은 시신경유두의 녹내장성 변화를 통해 추론해볼 수 있다. 동물 연구를 통하여 갑작스러운 안압의 변화는 RNFLT와 BMO 크기에는 변화를 유발하지 못하지만, BMO-MRW는 안압이 상승함에 따라 감소함을 확인하였다.¹⁸ Sharma et al¹⁹은 원발녹내장 환자 53명의 시신경유두를 분석하여 안압이 높아짐에 따라 BMO-MRW가 감소하며, 급격한 안압상승은 시신경유두 크기의 변화 없이 시신경유두의 시신경섬유를 압박할 수 있다고 보고하였다. 이러한 연구 결과들을 통해 녹내장에서 시신경유두 구조가 먼저 기계적 부하에 영향을 받게 되고 이후 망막신경섬유층 손상이 동반되는 것을 알 수 있다. 반면 NAION과 같은 비녹내장성 시신경병증에서는 이러한 기계적 부하 없이 망막신경섬유층 손상이 유발된다. BMO 기반 지표들은 녹내장과 NAION 사이에 이러한 차이점을 반영한다. 이는 OAG와 NAION의 감별에 BMO-MRW와 BMO-MRA가 RNFLT에 비해 더 큰 AUC 면적을 가진다는 본 연구의 결과와 일치한다.

다기관 연구를 포함한 이전 연구들에 따르면, BMO-MRW는 나이에 따라 감소하고 시신경유두 크기에 많은 영향을 받지만,^{20,21} BMO-MRA는 그에 비해 적은 영향을 받는다.⁶ 하지만 BMO-MRA는 녹내장뿐만 아니라 비녹내장성 시신경병증에서도 망막신경섬유층 결손 정도에 영향을 받는다.¹³ 즉 심한 망막신경섬유층 결손을 보이는 NAION과 정도의 망막신경섬유층 결손을 보이는 녹내장에서 BMO-MRA는 유의한 차이를 보이지 않을 수 있다. 최근 An et al¹³은 비녹내장성 망막신경섬유층 결손을 보일 수 있는 질병 중 하나인 분지정맥망막폐쇄와 OAG의 시신경유두 지표 비교 연구를 통해, RDR이 다양한 시신경유두 크기와 RNFLT를 가지는 녹내장과 비녹내장성 망막신경섬유층 결손의 감별

에 활용할 수 있다고 보고하였다. 본 연구에서 OAG와 NAION의 감별에 RDR이 가장 큰 진단력을 보였지만 다른 BMO 기반 지표인 BMO-MRW, BMO-MRA와의 유의한 차이를 보이지는 않았다. 본 연구에서는 나이, BMO 크기 및 RNFLT를 일치시킨 대상만으로 분석하였지만 실제 임상에서 환자들은 다양한 시신경유두 크기와 망막신경섬유층 결손을 가진다. RDR은 ‘망막신경섬유층 면적’을 ‘시신경유두 면적’으로 나눈 값으로 개인의 시신경유두 크기와 망막신경섬유층 결손 정도의 영향을 최소화할 수 있다. 따라서 다양한 시신경유두 크기와 RNFLT를 보이는 실제 임상에서 RDR 지표는 다른 지표들에 비해 더 유용할 수 있다.

본 연구는 몇 가지 한계를 가진다. 먼저 본 연구는 아시아인을 대상으로 진행하였다. 인종별로 시신경유두 형태가 다르기 알려져 있기에,²² 본 연구 결과를 모든 인종에 적용시키기 어려울 수 있다. 또한 본 연구는 OAG, NAION, 정상안에 대해 나이 및 시신경유두 크기를 일치시킨 후향적 연구로서, 실제 임상에서 RDR의 적용을 위해 추후 다양한 시신경유두 크기 및 RNFLT를 가지는 환자들에서 RDR의 진단력을 평가해 볼 필요가 있다.

결론적으로 녹내장성 망막신경섬유층 결손은 시신경유두의 변화를 동반한 반면, 비녹내장성 망막신경섬유층 결손은 BMO 기반 지표들에 유의한 변화를 보이지 않았다. 본 연구 결과에 따르면 BMO-MRW, BMO-MRA, RDR 모두 OAG와 NAION의 감별에 유용하게 사용될 수 있으며, 그중 RDR이 가장 높은 진단력을 보여주었다. 더불어 RDR은 시신경유두 크기와 망막신경섬유층 결손의 정도에 따른 영향을 보정할 수 있다는 점에서 임상에서 유용하게 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

REFERENCES

- 1) Quigley HA. Glaucoma. *Lancet* 2011;377:1367-77.
- 2) Gür Güngör S, Ahmet A. Are all retinal nerve fiber layer defects on optic coherence tomography glaucomatous? *Turk J Ophthalmol* 2017;47:267-73.
- 3) Miller NR. Current concepts in the diagnosis, pathogenesis, and management of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 2011;31:e1-3.
- 4) Contreras I, Noval S, Rebolledo G, Muñoz-Negrete FJ. Follow-up of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007;114:2338-44.
- 5) Chauhan BC, O'Leary N, AlMobarak FA, et al. Enhanced detection of open-angle glaucoma with an anatomically accurate optical coherence tomography-derived neuroretinal rim parameter. *Ophthalmology* 2013;120:535-43.
- 6) 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.
- 7) Kim SH, Park KH, Lee JW. Diagnostic accuracies of Bruch membrane opening-minimum rim width and retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma. *J Korean Ophthalmol Soc* 2017;58:836-45.
- 8) 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.
- 9) Fard MA, Afzali M, Abdi P, et al. Optic nerve head morphology in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy compared to open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:4632-40.
- 10) Lee EJ, Choi YJ, Kim TW, Hwang JM. Comparison of the deep optic nerve head structure between normal-tension glaucoma and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *PLoS One* 2016;11:e0150242.
- 11) Lee EJ, Han JC, Park DY, Kee C. Difference in topographic pattern of prelaminar and neuroretinal rim thinning between nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60:2461-7.
- 12) Resch H, Mitsch C, Pereira I, et al. Optic nerve head morphology in primary open-angle glaucoma and nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy measured with spectral domain optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol* 2018;96:e1018-24.
- 13) An Y, Park SP, Na KI. Novel area-based optic nerve head parameter to distinguish glaucoma from non-glaucomatous retinal nerve fiber layer defect in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2022;260:235-46.
- 14) 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.
- 15) Leung CK, Choi N, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: pattern of RNFL defects in glaucoma. *Ophthalmology* 2010;117:2337-44.
- 16) Pollet-Villard F, Chiquet C, Romanet JP, et al. Structure-function relationships with spectral-domain optical coherence tomography retinal nerve fiber layer and optic nerve head measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:2953-62.
- 17) Gardiner SK, Boey PY, Yang H, et al. Structural measurements for monitoring change in glaucoma: comparing retinal nerve fiber layer thickness with minimum rim width and area. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:6886-91.
- 18) Patel N, McAllister F, Pardon L, Harwerth R. The effects of graded intraocular pressure challenge on the optic nerve head. *Exp Eye Res* 2018;169:79-90.
- 19) Sharma S, Tun TA, Baskaran M, et al. Effect of acute intraocular pressure elevation on the minimum rim width in normal, ocular hypertensive and glaucoma eyes. *Br J Ophthalmol* 2018;102:131-5.
- 20) Chauhan BC, Danthurebandara VM, Sharpe GP, et al. Bruch's membrane opening minimum rim width and retinal nerve fiber layer thickness in a normal white population: a multicenter study. *Ophthalmology* 2015;122:1786-94.
- 21) Kromer R, Spitzer MS. Bruch's membrane opening minimum rim width measurement with SD-OCT: a method to correct for the opening size of Bruch's membrane. *J Ophthalmol* 2017;2017:8963267.
- 22) Tsai CS, Zangwill L, Gonzalez C, et al. Ethnic differences in optic nerve head topography. *J Glaucoma* 1995;4:248-57.

= 국문초록 =

녹내장과 비동맥염 앞허혈시신경병증의 진단에서 망막신경섬유층유두비의 유용성

목적: 개방각녹내장과 비동맥염 앞허혈시신경병증의 감별진단에서 망막신경섬유층 두께, 브루크막 개방 최소 시신경유두테 폭, 브루크막 개방 최소 시신경유두테 넓이, 망막신경섬유층유두비의 진단력을 비교하였다.

대상과 방법: 시신경유두 크기와 평균 망막신경섬유층 두께를 일치시킨 개방각녹내장과 비동맥염 앞허혈시신경병증 각 23안과 시신경유두 크기를 일치시킨 정상안 23안을 후향적으로 분석하였다. 망막신경섬유층 두께, 브루크막 개방 최소 시신경유두테 폭, 브루크막 개방 최소 시신경유두테 넓이, 망막신경섬유층유두비를 분석하였으며 area under receiver operating characteristic curve (AUC)로 진단력을 비교하였다.

결과: 평균 브루크막 개방 최소 시신경유두테 폭과 총 브루크막 개방 최소 시신경유두테 넓이는 개방각녹내장군이 다른 두 군에 비해 유의하게 작았다(모두 $p < 0.001$). 망막신경섬유층유두비는 개방각녹내장군, 정상안군, 비동맥염 앞허혈시신경병증군 순으로 큰 값을 가졌다($p < 0.001$). 개방각녹내장과 비동맥염 앞허혈시신경병증을 감별하기 위한 AUC는 하이측 브루크막 개방 최소 시신경유두테 폭이 0.987, 총 브루크막 개방 최소 시신경유두테 넓이가 0.996, 망막신경섬유층 유두비가 1.000으로 하이측 망막신경섬유층 두께의 0.811에 비해 유의하게 컸다(각 $p = 0.005$, $p = 0.006$, $p = 0.006$).

결론: 망막신경섬유층유두비는 개방각녹내장과 비동맥염 앞허혈시신경병증의 진단에서 기존 지표들과 함께 유용하게 이용될 수 있다.
(대한안과학회지 2022;63(2):191-201)

박동희 / Donghee Park

한림대학교 강동성심병원 안과
Department of Ophthalmology,
Hallym University Kangdong
Sacred Heart Hospital