

반복되는 시신경유두출혈과 자율신경계 변동성 및 시신경 모양과의 연관성

The Correlations between Recurrent Disc Hemorrhage and Sympathetic Variability, and the Disc Morphology

박이령 · 박혜영 · 박찬기

Yi-Ryeong Park, MD, Hae-Young Lopilly Park, MD, PhD, Chan Kee Park, MD, PhD

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 안과 및 시과학교실

*Department of Ophthalmology and Visual Science, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine,
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

Purpose: To evaluate the correlations of sympathetic variability and recurrent disc hemorrhage, and the morphology of the optic disc.

Methods: This study included 41 eyes of 41 patients who had at least one disc hemorrhage (DH), who were diagnosed with open-angle glaucoma or suspected glaucoma. All eyes had a DH at presentation and were followed-up for at least 3 years. Eyes were classified by the morphology of the optic disc into the focal rim thinning, concentric cupping, or myopic disc groups. The variability of the sympathetic nervous system was defined by the Standard deviation of all node to node intervals (SDNN) as very low frequency, low frequency (LF), or high frequency, which was the standard parameter of heart rate variabilities.

Results: There were 14 (34.14%) eyes with a single DH, and the remaining eyes with a recurrent DH. Single DH patients tended to have a myopic disc ($p < 0.001$) and, especially in the lower 50% of the SDNN group, the recurrent DH group had a lower SDNN ($p = 0.046$), and a higher LF ($p = 0.002$).

Conclusions: DH recurred when patients had morphological glaucomatous changes, especially focal rim thinning. Differences of the sympathetic variability had a strong correlation with the recurrent DH.

J Korean Ophthalmol Soc 2018;59(2):159-163

Keywords: Disc hemorrhage, Heart rate variability, Myopia, Sympathetic

녹내장은 특징적인 시야결손을 유발하는 진행성 시신경 질환으로, 실명을 일으키는 중요한 원인이나 초기에는 시신

경손상이 선행되고 시야검사에서 나타나지 않는 경우가 많아 조기 진단이 어려울 수 있다. 그중 시신경유두출혈은 발병 초기에도 나타날 수 있는, 비교적 강력한 녹내장 발생의 위험인자이자 진행의 위험인자이기도 하다.¹⁻³ 따라서 시신경유두출혈을 관찰하는 것은 녹내장의 조기 발견에 유용한 단서를 제공할 수 있다는 점에서 중요한 의미를 가진다.^{3,4} 지난 20년간, 반복되는 시신경유두출혈이 발견되는 녹내장 환자들 중 자율신경계 이상이 있는 경우가 드물지 않다는 보고가 적지 않았다.⁵⁻⁷ 특히 한국, 일본, 중국의 일부 지역 및 싱가포르 등지에서 많이 발견되는 정상안압녹내장 환자들에서 교감신경계 항진 및 혈관계 이상 등의 특징이 더욱

■ Received: 2017. 9. 28. ■ Revised: 2017. 11. 11.

■ Accepted: 2018. 1. 22.

■ Address reprint requests to **Chan Kee Park, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, The Catholic University of Korea Seoul St. Mary's Hospital, #222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea
Tel: 82-2-2258-6329, Fax: 82-2-599-7405
E-mail: ckpark@catholic.ac.kr

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

© 2018 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.

두드러진다.⁸ 이에 저자들은 반복되는 시신경유두출혈과 자율신경계 변동성, 그리고 시신경유두의 형태적인 특징 간에 어떠한 연관성이 있는지 알아보고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 2010년 9월부터 2015년 4월 사이에 가톨릭대학교 서울성모병원에서 녹내장을 진단받거나 녹내장의증으로 정기적인 검진 중인 환자를 대상으로 하였다. 적어도 3년 이상의 경과 관찰을 거친 시신경 유두출혈을 보이는 41안의 의무기록을 후향적으로 분석하였으며, 안과적 수술을 하였거나 원발개방각녹내장 이외의 시신경유두염, 망막정맥폐쇄, 당뇨망막병증, 고혈압망막병증 등의 다른 질환을 진단 받은 경우 배제하였다. 연구 윤리 심의위원회(institutional review board, IRB)로부터 심의 승인을 받았으며, 헬싱키 선언에 의거하여 연구를 시행하였다. 모든 환자들은 세극등현미경검사, 골드만압평안압계검사, 전방각경검사, 안축장측정검사, 안저검사를 포함한 전반적인 안과적 검사를 시행 받았으며, 평균 6개월의 검사 간격으로 단순 안저 촬영 및 시신경섬유층 촬영을 통해 시신경유두출혈의 유무를 판별하였다.

단순 안저촬영은 기존의 안저 촬영장치(Nonmyd 7, Kowa Pharmaceutical Co. Ltd., Nagoya, Aichi, Japan), 시신경섬유층 촬영의 경우 망막신경섬유층사진(Red-free photograph: TRC 50 ix, Topcon, Tokyo, Japan)을 사용하였으며 시신경유두출혈은 시신경유두 또는 시신경유두에 인접한 시신경유두주위 망막에 발생한 출혈로 정의하였고, 적어도 2명의 녹내장 전문의에 의하여 확인되었다.

추적 관찰 기간 동안 2회 이상 시신경유두출혈이 있었던 경우는 재발성 군으로, 1회만 있었던 경우는 단발성 군으로 분류하였다. 각 군에서 환자군의 성비, 연령, 진단, 동반된 전신이상, 평균 안압, 시신경유두출혈의 위치, 재출혈시의 위치, 국소 망막신경섬유층결손의 위치, 시야 검사 결과를 조사하여 비교하였다.

자율신경계 변동성 측정은 심박변이도(heart rate variability, HRV test)에 대한 수치인 Standard deviation of the normal-to-normal intervals (SDNN), very low frequency (VLF), low frequency (LF), high frequency (HF), LF/HF ratio 등의 변수들을 측정하여 평가하였다. 모든 환자들에게 HRV test 하루 전 카페인, 알코올 등의 섭취를 제한하였으며, test 2시간 전에는 계단 오르기, 빠르게 걷기, 달리기 등의 심박수를 높일 수 있는 활동을 제한하였다. 부정맥 분석을 통하여 동방결절에서 발생되지 않은 비정상적인 박동은 제거되었다.

심박변이도는 심박수의 박동 간 변동으로 교감신경과 부교

감신경의 상호작용을 반영하는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 30분간 바로 누운 자세에서 휴식을 취한 이후 5분간 심전도를 측정하였고 측정된 심전도 신호는 Medicore Heart Rate Analyzer (model SA-3000P, Medicore, Seoul, Korea)를 이용하여 분석하였다. 심박변이도 분석법은 크게 시계열분석법과 주파수계열 분석법이 있다. 시계열 분석법에서는 정상 QRS 복합체 간의 시간 간격 혹은 특정 시점에서의 순간심박수를 측정한다. SDNN은 24시간의 심전도 기록 전체에서 정상적인 RR 간격의 표준편차를 msec 단위로 나타낸 값이다. 이번 연구에서는 조절된 환경에서 시행한 5분간의 심전도 기록을 가지고 SDNN을 계산하였다. SDNN 값의 감소는 심박변이도의 감소를 나타내며 이는 심장활동에 있어서 교감신경의 항진을 의미한다.

주파수계열 분석법은 주파수에 따라 파워 분포가 어떻게 나타나는지 보여주어 자율신경계의 균형을 정량화하여 보여준다. 5분간의 심박수 타코그램의 파워 스펙트럼은 일반적으로 주파수에 따라 3개의 스펙트럼으로 나누어질 수 있다. 0.15 Hz에서 0.4 Hz까지를 고주파수(HF), 0.04 Hz부터 0.15 Hz까지를 저주파수(LF), 그리고 0.0033부터 0.04 Hz까지를 초저주파수(VLF)로 나눌 수 있다. HF는 부교감신경에 의한 빠른 박동 간 변화를 나타낸다고 알려져 있으며 LF 값은 주로 교감신경계의 활성을 반영하는 지표로 해석되고, VLF 값은 주로 교감신경의 자극을 나타낸다. 5분 총 파워(5-minute total power)는 각 5분 분절 총 파워의 평균으로 VLF, LF 그리고 HF 파워스펙트럼 대역을 포함한다. 5분 총 파워는 전반적 자율신경계 활성도의 지표이나 교감신경계 활성도가 주 요소이다. LF/HF ratio는 LF 대역과 HF 대역 파워의 비이며 높을 경우 교감신경이 활성화되었거나 부교감신경의 활성이 억제되었다는 것을 의미한다. 이 비는 교감신경계와 부교감 신경계 사이의 전반적 균형을 정량화하는 데 도움이 된다.^{9,10}

본 연구의 통계 분석은 SPSS 19.0 software (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 이용하였다. Student T-test와 Fisher exact test를 이용하였으며 p 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 값으로 보았다.

결 과

시신경 유두 출혈을 갖는 총 41안의 평균 연령은 53.21 ± 7.75 세였고, 평균 안축장은 21.14 ± 3.9 mm, 추적 관찰 기간 중 평균 2.14 ± 1.2 개의 시신경유두출혈이 발견되었다. 피실험자들의 전반적인 특징이 Table 1에 정리되어 있으며, 나이, 성별, 안축장, 구면렌즈대응치 등 다른 독립변수들은 시신경유두출혈 단발성 군과 재발성 군 간에 유의한 차이를

Table 1. The demographic data of single and recurrent optic disc hemorrhage group

Total	Single DH (n = 14)	Recurrent DH (n = 27)	p-value*
Age (years)	53.21 ± 7.75	56.85 ± 13.57	0.494
Gender (female) (n, %)	8 (57.1)	16 (59.3)	0.947
Spherical equivalent (D)	-2.44 ± 2.25	-1.23 ± 3.15	0.437
Axial length (mm)	24.74 ± 2.35	24.08 ± 1.30	0.682
Central corneal thickness (μm)	511.25 ± 61.02	519.36 ± 32.18	0.814
Diagnosis (NTG) (n, %)	12 (85.7)	23 (85.2)	0.591
HRV parameters			
HR	62.50 ± 10.63	65.58 ± 9.33	0.508
SDNN	34.80 ± 24.78	29.86 ± 13.06	0.333
TP	866.09 ± 787.96	974.33 ± 1,435.11	0.843
VLF	548.38 ± 682.09	585.62 ± 1,292.03	0.680
LF	208.99 ± 153.07	224.46 ± 302.42	0.765
HF	106.21 ± 73.46	163.79 ± 183.14	0.211
LF/HF ratio	2.61 ± 1.75	1.93 ± 2.00	0.537

Values are presented as mean ± SD or n (%) unless otherwise indicated.

DH = disc hemorrhage; NTG = normal tension glaucoma; HRV = heart rate variability; HR = hear rate; SDNN = standard deviation of node to node interval; TP = total power; VLF = very low frequency; LF = low frequency; HF = high frequency.

*Student T test.

Table 2. The morphologic characteristics of optic disc among two groups

	Single DH (n = 14)	Recurrent DH (n = 27)	p-value*
Notch/Focal rim thinning	9 (64.3)	19 (70.4)	<0.001*
Generalized thinning	1 (7.1)	4 (14.8)	0.023
Myopic disc	4 (28.6)	4 (14.8)	0.029

Values are presented as n (%) unless otherwise indicated.

DH = disc hemorrhage.

*Fisher's exact test.

보이지 않았다.

두 군 모두 정상안압녹내장이 가장 많았으며(단발성 군: 85.7%, 재발성 군: 85.2%), 시신경유두출혈의 위치는 하이측이 가장 많았다(78.04%). 재발성 군에서는 첫 출혈과 동일한 사분역에서 재출혈된 경우가 많았다(85.6%)

두 군 모두 국소적인 유두테 패임의 형태가 많았다(단발성 군: 64.3%, 재발성 군: 70.4%, $p<0.001$). 시신경테의 전반적 위축은 재발성보다 단발성 시신경유두출혈안에서 더 많은 빈도로 나타난 반면(단발성 군: 7.1%, 재발성 군: 14.8%, $p=0.023$), 근시성 시신경 형태(시신경 비틀림, 시신경주위위축)는 단발성 시신경유두출혈안보다 재발성 시신경유두출혈안에서 더 많은 빈도로 발견되었다(단발성 군: 28.6%, 재발성 군: 14.8%, $p=0.029$, Table 2).

심박동수 변동성은 전체적으로 분석하였을 때는 그 수치들이 두 군 간에 유의한 차이를 나타내지 않았으나 자율신경계 항상성이 떨어져 있는 SDNN 하위 50%군을 따로 분석해 본 결과, 재발성 시신경유두출혈군에서 LF 값이 유의하게 낮았다(단발성 군: 139 ± 85.13 , 재발성 군: 35.82 ± 25.49 ,

$p=0.002$, Table 3).

고 찰

본 연구에서 재발성 시신경유두출혈군은 전체의 65.85%였으며 재발성 군과 단발성 군 간에 녹내장의 종류에 따른 빈도차이는 없었고 이는 Siegner and Netland²의 보고와 일치하였다. 또한 시신경유두출혈의 유병률 및 빈도가 두 군 모두에서 정상안압녹내장의 비율이 가장 높았는데, 이는 Kitazawa et al³의 보고와 일치하였다. Shilab 등 기존의 연구^{2,4}에서 시신경유두출혈의 위치가 정상안압녹내장이나 고안압 녹내장 모두에서 하이측에 많다고 보고하였는데, 이는 본 연구와 부합되는 결과이다.

지금까지 정상안압 녹내장 환자와 자율신경계 이상의 연관성에 대한 연구는 여러 각도에서 시행되어 왔다.⁵⁻⁷ Na et al⁵은 정상안압녹내장 환자들이 같은 연령대의 정상인들보다 교감신경계가 항진되어 있으며, 더 낮은 SDNN 수치를 보인다고 발표한 바 있고, Drance et al⁷은 저안압녹내장 환

Table 3. Demographic data and heart-rate variability parameters of single, and recurrent disc hemorrhage groups in patients with low SDNN (data shows parameters of lower SDNN 50% group)

Low SDNN group	Single DH (n = 8)	Recurrent DH (n = 10)	p-value*
Age (years)	56.37 ± 7.74	63.10 ± 10.48	0.150
Gender (female) (n, %)	4 (65.4)	5 (50.0)	0.595
Spherical equivalent (D)	-0.21 ± 1.04	-2.11 ± 2.26	0.276
Axial length (mm)	24.75 ± 1.52	24.10 ± 1.04	0.485
Central corneal thickness (μm)	531.75 ± 22.41	513.50 ± 24.23	0.265
Diagnosis (NTG) (n, %)	8 (100.0)	8 (80.0)	0.310
HRV parameters			
HR	71.62 ± 11.04	69.20 ± 12.20	0.665
SDNN	22.36 ± 3.58	16.98 ± 6.26	0.046
TP	397.56 ± 119.25	281.92 ± 326.67	0.358
VLF	185.55 ± 122.62	196.88 ± 301.20	0.922
LF	139.23 ± 85.13	35.82 ± 25.49	0.002
HF	68.70 ± 43.68	48.91 ± 44.66	0.360
LF/HF ratio	2.77 ± 2.06	1.85 ± 2.79	0.454

Values are presented as mean ± SD or n (%) unless otherwise indicated.

SDNN = standard deviation of NN interval; DH = disc hemorrhage; NTG = normal tension glaucoma; HRV = heart rate variability; HR = heart rate; TP = total power; VLF = very low frequency; LF = low frequency; HF = high frequency.

*Student T-test.

자들이 온도변화에 따른 혈관 확장이 정상인들에 비해 느리다고 보고하였고, Kashiwagi et al⁶은 걷는 동안 심전도를 측정하였을 때, 정상안압녹내장 환자들과 정상인들의 자율신경계 일중 변동이 유의미하게 다르다고 보고하였다.

이러한 보고들은 본 연구에서 SDNN이 낮은 하위 50%군에서 재발성 시신경유두출혈 환자들이 유의하게 낮은 LF 수치를 보인 것과 부합하는 결과이며, 개방각녹내장, 특히 정상안압녹내장에서 시신경유두출혈이 재발되는 환자일수록 자율신경계 이상이 있을 가능성이 높아진다는 것을 시사한다. Kwon et al⁹은 최근 시행한 전향적 연구에서 정상안압 녹내장 환자에서 야간의 혈압이 더 많이 떨어지는 환자들에서 시신경유두출혈이 더 많이 발생하였으며 이는 시야 손상 진행의 예측인자가 될 수 있음을 주장한 바 있고, Lee et al¹⁰은 수축기 혈압의 변동폭이 높을수록 개방각녹내장의 발생이 더 많았다고 보고하였다. 자율신경계의 조절이 혈압 이상과 밀접한 연관이 있음을 상기해 볼 때, 자율신경계의 이상을 통해 시신경유두출혈, 더 나아가 시야 손상 진행을 예측해 볼 수 있을 것이다.

본 연구에서 통계적으로 유의한 수치는 아니었으나 시신경유두출혈이 단발성으로 나타난 군에서는 재발성으로 나타난 군에 비해 근시가 많았다. Lee et al¹¹은 2015년 녹내장이 없는 젊은 근시 환자에서 구조적 이상에 의해 시신경유두출혈이 일어난 증례를 보고하면서 전사상판 조직 찢김, 맥락막 함몰의 비대화 등의 물리적 손상에 의한 것으로 추정하였다. 또한 이 환자의 경우 약 2년 후까지 경과 관찰하였으나 재출

혈이 없었던 것으로 보고하였다. Kim et al¹²은 2013년 시신경유두출혈 환자들을 근시와 근시가 아닌 군으로 나누어 관찰하였는데, 형태적으로 사상판성 시신경유두출혈안에서는 근시안인 경우가 근시가 아닌 눈에 비하여 12배 많았다고 하였으며 이는 근시성 시신경유두출혈과 녹내장성 시신경유두출혈의 기전이 다를 수 있음을 시사한다고 하였다.

녹내장성 초기 변화 중 시신경 유두 출혈은 구조적인 시신경에 패임이나 동심원성 시신경 위축 및 시신경섬유층 손상 등의 구조적인 변화보다 선행하여 발견될 수 있는 소견이며, 추후 녹내장으로 진행될 수 있는 중요한 위험인자 중 하나이다. 이러한 출혈이 반복된다면 시신경유두출혈을 일으키는 위험인자, 즉 녹내장의 진행을 유발하는 위험인자가 지속적으로 작용하고 있다고 생각된다. 따라서 SDNN, LF 등 자율신경계 변동성 지표가 낮은 환자에서 시신경유두출혈이 반복될 가능성이 많고, 이런 경우 보다 적극적이고 다각적인 치료가 필요함을 시사한다고 할 수 있다. 다만 본 연구의 한계점은 경과 관찰 도중 검사간격 사이에 발생했다 흡수된 시신경유두출혈을 발견하지 못했을 가능성이 있고, 비교적 단기간에 시행되어 관찰 기간 이전이나 이후에 유두출혈이 발생했을 가능성을 배제할 수 없다. 또한 소수의 환자를 대상으로 한 후향적 연구인 제한점이 있으므로, 추후 더 많은 환자군을 대상으로 한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Kim SH, Park KH. Comparison of clinical characteristics and progression of glaucoma between recurrent and non-recurrent optic disc hemorrhage. J Korean Ophthalmol Soc 2003;44:2571-6.
- 2) Siegner SW, Netland PA. Optic disc hemorrhages and progression of glaucoma. Ophthalmology 1996;103:1014-24.
- 3) Kitazawa Y, Shirato S, Yamamoto T. Optic disc hemorrhage in low-tension glaucoma. Ophthalmology 1986;93:853-7.
- 4) Shilab ZM, Lee PF, Hay P. The significance of disc hemorrhage in open angle glaucoma. Ophthalmology 1982;89:211-3.
- 5) Na KS, Lee NY, Park SH, Park CK. Autonomic dysfunction in normal tension glaucoma: the short-term heart rate variability analysis. J Glaucoma 2010;19:377-81.
- 6) Kashiwagi K, Tsumura T, Ishii H, et al. Circadian rhythm of autonomic nervous function in patients with normal-tension glaucoma compared with normal subjects using ambulatory electrocardiography. J Glaucoma 2000;9:239-46.
- 7) Drance SM, Douglas GR, Wijsman K, et al. Response of blood flow to warm and cold in normal and low-tension glaucoma patients. Am J Ophthalmol 1988;105:35-9.
- 8) Ishida K, Yamamoto T, Sugiyama K, Kitazawa Y. Disk hemorrhage is a significantly negative prognostic factor in normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol 2000;129:707-14.
- 9) Kwon J, Lee J, Choi J, et al. Association between nocturnal blood pressure dips and optic disc hemorrhage in patients with normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol 2017;176:87-101.
- 10) Lee NY, Jung Y, Han K, Park CK. Fluctuation in systolic blood pressure is a major systemic risk factor for development of primary open-angle glaucoma. Sci Rep 2017;7:43734.
- 11) Lee KM, Lee EJ, Lee SH, Kim TW. Disc haemorrhage associated with an enlarged peripapillary intrachoroidal cavitation in a non-glaucomatous myopic eye: a case report. BMC Ophthalmol 2015;15:145.
- 12) Kim HS, Park KH, Jeoung JW, Park J. Comparison of myopic and nonmyopic disc hemorrhage in primary open-angle glaucoma. Jpn J Ophthalmol 2013;57:166-71.

= 국문초록 =

반복되는 시신경유두출혈과 자율신경계 변동성 및 시신경 모양과의 연관성

목적: 시신경유두출혈과 자율신경계 변동성 및 시신경 모양과의 연관성을 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 녹내장의증 또는 원발개방각녹내장 환자 중 시신경유두출혈이 있는 41명의 환자들을 대상으로 하였다. 모든 환자들은 최소 3년 이상의 경과 관찰 기간을 가졌고, 국소 유두테 패임군, 동심원적 시신경유두 함몰군, 근시성 시신경군으로 나누었다. 자율신경계 변동성은 heart rate variability를 재는 기준인 Standard deviation of all node to node intervals (SDNN), very low frequency, low frequency (LF), high frequency의 계측치에 의해 정의되었다.

결과: 단발성 시신경유두출혈안은 14명(34.14%)이었으며, 단발성 시신경유두출혈안 및 재발성 시신경유두출혈안에서 근시성 시신경을 가진 환자들이 많았고 평균 안축장이 유두출혈이 없는 군에서보다 길었다. SDNN 값이 하위 50%인 군에서는 단발성보다 재발성 시신경유두출혈안에서 더 낮은 SDNN (단발성 22.36 ± 3.58 msec, 재발성 16.98 ± 6.26 msec, $p=0.046$) 값과 더 낮은 LF (단발성 139.23 ± 85.13 msec, 재발성 35.82 ± 25.49 msec, $p=0.002$) 값을 보였다.

결론: 시신경유두출혈이 재발되는 군에서는 시신경에서 구조적인 녹내장성 변화를 주로 보였으며, 국소 유두테 패임을 동반하는 경우가 많았다. 심박수 변이도에서 SDNN 및 LF 값의 수치 차이로 볼 때, 자율신경계 변동성은 단발성 시신경유두출혈보다는 재발성 시신경유두출혈과 밀접한 관련이 있을 가능성이 크다.

(대한안과학회지 2018;59(2):159-163)
