

스펙트럼 영역 빛간섭단층촬영의 진단 능력: 시야결손 전 녹내장과 큰 시신경유두함몰군 간 비교

Diagnostic Ability of Spectral Domain OCT: Comparison between Preperimetric Glaucoma and Large Physiologic Cupping

정재승 · 김나래

Jae Seung Jeong, MD, Na Rae Kim, MD, PhD

인하대학교 의과대학 안과학교실 인하 시과학연구소

Department of Ophthalmology and Inha Vision Science Laboratory, Inha University School of Medicine, Incheon, Korea

Purpose: To assess the distinction ability for differentiating glaucoma patients based on optic disc, retinal nerve fiber layer (RNFL) and ganglion cell-inner plexiform layer (GCIPL) measured using spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT). Additionally, the diagnostic ability of these parameters was evaluated by comparing preperimetric glaucoma patients who frequently visited the clinic and normal patients with and without a large physiologic cup/disc (C/D) ratio.

Methods: Using SD-OCT, the optic disc, RNFL and GCIPL of preperimetric glaucoma patients were compared with normal people with and without a large C/D ratio from March, 2011 to December, 2014 at Department of Ophthalmology, Inha University Hospital. Preperimetric glaucoma was defined using the normal standard automated perimetry for glaucomatous optic nerve changes such as asymmetry of vertical C/D ratio, rim thinning, notching, excavation and RNFL defect.

Results: When comparing preperimetric glaucoma patients to normal people without large disc cupping, the most reliable parameter for optic disc parameters, vertical C/D ratio (0.89), showed more reliable diagnostic ability than the most reliable parameter for retinal nerve fiber, inferior RNFL thickness (0.79) and superonasal and inferonasal GCIPL thickness were the most reliable GCIPL parameters ($p = 0.005$ and 0.002 , respectively). When comparing preperimetric glaucoma patients to normal people having a large physiologic disc cupping, average C/D ratio among optic nerve parameters, inferior RNFL thickness among RNFL thickness parameters and inferior GCIPL thickness among GCIPL parameters showed highly reliable diagnostic abilities. These 3 parameters were not statistically different (all $p > 0.05$) and had lower distinction ability than reported in previous studies.

Conclusions: Diagnostic abilities of SD-OCT for distinguishing preperimetric glaucoma from normal people having large physiologic disc cupping were similar for optic disc, RNFL and GCIPL and showed low diagnostic ability than compared to normal people without large disc cupping.

J Korean Ophthalmol Soc 2015;56(9):1400-1407

Key Words: Diagnostic ability, Large physiologic cupping, Preperimetric glaucoma, Spectral domain OCT

■ Received: 2015. 3. 13. ■ Revised: 2015. 5. 15.

■ Accepted: 2015. 7. 23.

■ Address reprint requests to **Na Rae Kim, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Inha Vision Science Laboratory,
Inha University Hospital, #27 Inhang-ro, Jung-gu, Incheon
22332, Korea
Tel: 82-32-890-2400, Fax: 82-32-890-2417
E-mail: nrkim@inha.ac.kr

* This study was presented as a narration at the 113th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2015.

* This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Science, ICT & Future Planning (NRF-2013R1A1A1010814).

녹내장은 시신경과 망막신경섬유층의 구조적인 손상이 점진적, 비가역적으로 진행하여 시야손상으로 진행되는 질환으로 시야검사를 통한 녹내장의 조기 진단에는 한계가 있다.^{1,2} 녹내장의 조기 진단을 위해 현재 임상에서 보편적으로 시행되는 방법은 안과 일반의가 검안경, 안저 사진을 선별 검사로 하여 시신경유두부의 형태학적 변화를 관찰하여 녹내장성 시신경유두 변화가 있을 때 녹내장 전문가에게 의뢰되어 정밀 안압계 검사, 망막신경섬유층 촬영, 시야 검사, 빛간섭단층촬영의 정밀 검사를 시행하게 되며 녹내

장성 시신경 손상이 관찰되지 않는 사람은 정상인으로 분류하여 정밀 검사를 시행하지 않고 있다.

안과 의사 녹내장성 시신경 손상을 의심하는 흔한 소견인 시신경유두의 함몰은 안압에 의한 압박이나 허혈로 인한 사상판(Lamina cribrosa)의 구조 변화가 발생하고 이에 따른 시신경 섬유의 손상과 얇아짐 때문에 유두의 함몰이 발생하는 것을 말한다.³ 그러나 시신경유두 함몰비는 시신경 직경의 정상적 변이로 정상인에서도 상당한 차이가 있다고 알려져 있으며⁴ 이전의 연구에서 입체사진측정법을 통한 정상인의 평균 시신경유두비는 0.4이며 약 5%에서 평균 시신경유두비가 0.7이라는 보고가 있다.⁵ 생리적 시신경 유두 함몰은 유전적, 환경적 요인이 모두 작용하는 다인자 유전이며⁶ 생리적 시신경 유두비가 녹내장 가족력과는 연관성이 없다는 보고가 있다.⁷ 또한 백인에 비해 아프리카 출신의 미국인이 시신경유두의 크기와 시신경유두비가 더 크다는 보고가 있어⁸ 인종적인 차이도 고려해야 하므로 검안경, 안저 검사 등은 해석이 주관적이고 정량적인 측정이 어렵다고 할 수 있다.

최근 스펙트럼 영역 빛간섭단층촬영(Spectral Domain Optical Coherence Tomography, SD-OCT)을 이용하여 시신경 유두 형태, 망막신경섬유층, 신경절세포층의 객관적이고 정량적인 측정이 가능하게 되었고 Cirrus OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)의 Macular cube mode를 통하여 신경절 세포-내망상층(Ganglion cell-inner plexiform layer, GCIPL) 두께를 측정하여 객관적이고 정량적인 분석이 가능하게 되었다.⁹

본 연구의 목적은 스펙트럼 영역 빛간섭 단층촬영(Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)을 통해 시신경유두, 망막신경섬유층, 신경절세포-내망상층 두께를 측정하여 시야결손 전 녹내장 환자를 조기에 판별하는 능력을 평가하는 것이다. 특히 큰 생리적 시신경유두함몰이 있는 정상인과 비교하여 임상 상황과 좀 더 유사한 대조군 설정하에서의 진단 능력을 함께 확인하고자 한다. 즉 녹내장 전문가가 큰 생리적시신경유두함몰이 있는 정상인으로 판정한 군과 큰 시신경유두함몰이 없는 정상인으로 판정한 군을 두 대조군으로 분리하여 시야결손 전 녹내장 환자를 진단할 수 있는 능력을 평가하고자 하였다.

대상과 방법

2011년 3월부터 2014년 12월까지 인하대병원 안과센터를 방문한 환자들의 의무기록을 후향적으로 검토하여 한 명의 녹내장 전문가가 판정한 47명(47안)의 시야결손 전 녹내장 환자, 66명(66안)의 큰 시신경유두함몰이 없는 정상인

(대조군 1), 55명(55안)의 큰 생리적 시신경유두함몰이 있는 정상인(대조군 2)을 선정하여 의무기록을 분석하였다. 이 연구는 헬싱키 선언을 준수하였고 인하대학교 의과대학 부속병원 임상시험심사위원회(Institutional review board, IRB)의 심의를 통과한 후 수행하였다(No.2015-08-027).

시야결손 전 녹내장(Preperimetric glaucoma)은 표준자동 시야검사(Standard Automated Perimetry)에서 정상을 보이거나 수직 시신경유두비의 비대칭, 테 얇아짐(Rim thinning), 패임(Notching), 함몰(Excavation), 망막신경섬유층 손상(Retinal nerve fiber layer) 등의 녹내장성 시신경 변화를 보이는 초기녹내장으로 정의하였다.¹⁰ 시야결손 전 녹내장 환자군에 정상안이 포함될 가능성을 배제하기 위해 반대 안에 녹내장성 시신경 변화와 표준자동시야검사상 상응하는 시야결손이 있는 경우로 국한하였다. 큰 시신경유두함몰이 없는 정상인, 즉 대조군 1은 녹내장 가족력, 매체 혼탁이 없으며 안압 상승의 과거력이 없고 비접촉안압계 검사상 19 mmHg 이하이며 안과 의사의 검안경, 안저 촬영 검사에서 시신경유두 함몰비가 Carpel and Engstrom⁵이 제시한 정상인의 평균인 0.4 이내이며 양안이 대칭성이 있는 경우로 정의하였다.^{4,5} -6.5 디옵터 이상의 근시, 시야검사 결과 가양성 15%, 가음성 15%, 주시상실 20%를 초과하는 경우는 대상에서 제외하였다. 연구의 참여자는 교정시력 20/25 이상이며, 세극등 현미경 검사상 전안부가 정상 소견이고, 개방각을 가진 경우를 대상으로 하였다. 검사 결과에 영향을 미칠 수 있는 망막 질환, 매체 혼탁 등 안질환 및 신경학적 질환이 있는 경우와 안과 수술 병력이 있는 경우도 대상에서 제외하였다. 큰 생리적 시신경유두함몰이 있는 정상인, 즉 대조군 2는 안과 의사의 검안경, 안저 촬영 검사에서 수직 시신경유두함몰비가 0.7 이상인 녹내장 의증으로 녹내장 전문가에게 의뢰되었으나 양안이 대칭성이 있으며 신경 테가 아래, 위, 비측, 이측 순으로 넓게 존재하며 수평 유두함몰비가 수직 유두함몰비보다 큰 타원형 형태로 경과 관찰하여 함몰 크기의 진행이 없는 정상적 변이로 재판정한 경우로 정의하였다.¹¹ 시야결손 전 녹내장과 큰 생리적 시신경유두함몰의 판정은 녹내장 전문가 1인과 훈련 받은 전공의 1인이 시행하였다. 판정이 불일치할 때에는 녹내장 전문가 1인의 판정을 따랐다.

대상들은 시력 검사, Goldmann 압평 안압계를 이용한 안압 검사, 굴절 검사, 세극등 현미경 검사, 전방각 검사, 안저 촬영 검사를 시행하였다. Humphrey Visual field Analyzer (Swedish Interactive Threshold Algorithm 24-2, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)를 이용하여 시야검사를 시행하였다.

대상들은 모두 Cirrus OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin)

로 macular cube mode를 통해 신경절 세포-내망상층 두께를 측정하였으며, optic disc cube mode를 통해 망막신경섬유층 두께를 측정하였다. Cirrus OCT의 macular cube mode는 신경절 세포의 분포가 적은 중심와의 1.2 mm×1.0 mm는 제외하고 황반부 4.8 mm×4.0 mm를 촬영하여 14.13 mm² 타원형 영역의 신경절 세포-내망상층 두께를 측정한다.¹² 신경절 세포-내망상층 두께는 Ganglion Cell Analysis (GCA) algorithm으로 평균 두께, 최소 두께, 6분된 구역의 두께를 측정하였다. Cirrus OCT의 optic disc cube mode (200×200 scan)는 시신경 유두를 중심으로 6 mm×6 mm 사각형 부위를 200개로 균등분할 후 단면당 200회의 A-scan을 통해 얻은 측정치에서 시신경 유두를 중심으로 직경 3.46 mm 부위의 측정치를 자동으로 추출하여 측정값으로 제시한다.¹³ 테 면적(Rim area), 디스크 면적(Disc area), 평균 시신경유두함몰비(Average cup/disc ratio), 수직 시신경유두함몰비(Vertical cup/disc ratio), 함몰 부피(cup volume), 평균 망막신경섬유 두께(Average retinal nerve fiber layer [RNFL] thickness)와 4분된 구역의 망막신경섬유 두께를 optic disc cube mode를 이용하여 측정하였다. 측정의 정확성을 위하여 신호강도가 6 미만이거나 중심 이탈이 있는 경우, 경계 설정 오류(segmentation error)가 발생한 경우는 대상에서 제외하였다.

일원배치 분산분석법(One-way analysis of variance [ANOVA])을 이용하여 세 군의 연령, 안압, 구면렌즈 대응치, 험프리 시야검사 결과 평균편차(mean deviation, MD), 패턴표준편차(pattern standard deviation, PSD)를 비교하였고 스펙트럼 영역 빛간섭단층촬영 결과 시신경유두, 망막신경섬유층, 신경절세포-내망상층 지표를 비교하였다. ANOVA 분석에서 유의한 차이를 보인 값에 대해서는 Scheffé test를 사용하여 사후 검정을 시행하였다. 스펙트럼 영역 빛간섭 단층촬영의 시야결손 전 녹내장 환자를 진단할 수 있는 능력을 평가하기 위해 receiver operating characteristic (ROC) 곡선을 이용하여 95% 특이도, 80%의 특이도에서 민감도를 산출하였고 ROC 곡선 아래의 면적(area under ROC curve, AUROC)을 확인하고, DeLong test를 사용하여 비교분석하였다.¹⁴ 통계 분

석은 SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였고 *p*-value가 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 정의하였다.

결 과

연구 대상에는 시야결손 전 녹내장 환자 47명의 47안, 큰 시신경유두함몰이 없는 정상인 66명의 66안(대조군 1), 큰 생리적 시신경유두함몰이 있는 정상인 55명의 55안(대조군 2)이 포함되었다. 시야결손 전 녹내장 환자의 평균 나이는 51.57 ± 10.66세로 시야결손 전 녹내장군과 정상인 두 군의 연령과 그룹 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(*p*=0.58). 시야결손 전 녹내장군의 평균 안압은 15.37 ± 2.99 mmHg로 대조군 1의 14.67 ± 3.29 mmHg, 대조군 2의 14.15 ± 2.33 mmHg에 비하여 높았으나 통계적으로 유의한 차이가 없었다(*p*=0.12). 또한 구면수치 대응치, 평균편차, 패턴표준편차 모두 그룹 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(각각 *p*=0.09, *p*=0.33, *p*=0.22) (Table 1).

스펙트럼 영역 빛간섭 단층촬영에서 세 집단 간에 테 면적, 함몰 부피, 평균 시신경유두함몰비, 수직 시신경유두함몰비, 평균, 상측, 하측, 이측 망막신경섬유층 두께, 평균, 최소, 모든 영역별 신경절세포 신경절세포-내망상층 두께가 세 그룹 간에 통계적으로 유의하게 차이가 있었다(모두 *p*<0.05). Scheffé test를 이용한 사후 검정 결과 시야결손 전 녹내장 환자와 대조군 1 간의 상기 지표들은 모두 통계적으로 유의하게 차이가 있었다(모두 *p*<0.05). 그러나 시야결손 전 녹내장 환자와 대조군 2를 비교하였을 때, 시신경유두 지표 중 테 면적, 함몰 부피, 평균 시신경유두함몰비는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았고(*p*=0.12, *p*=0.33, *p*=0.13) 수직 시신경유두함몰비 지표만 시야결손 전 녹내장 환자에서 큰 생리적 시신경유두함몰이 있는 정상인보다 유의하게 컸다(*p*=0.04). 다른 지표들은 대조군 1과의 비교와 유사한 양상을 보여, 비측 망막신경섬유층 두께를 제외한 평균, 하측, 상측, 이측 망막신경섬유층 두께와 평균, 최소, 모든 영역의 신경절세포-내망상층 두께가 시야결손 전

Table 1. Demographic characteristics of the study population

| | Preperimetric glaucoma (n = 47) | Normal group (n = 66) | Large physiologic cupping group (n = 55) | <i>p</i> -value* |
|---------------------------------|------------------------------------|--------------------------|---|------------------|
| Age (years) | 51.57 ± 10.66 | 49.73 ± 10.67 | 49.48 ± 11.44 | 0.58 |
| Intraocular pressure (mm Hg) | 15.37 ± 2.99 | 14.67 ± 3.29 | 14.15 ± 2.33 | 0.12 |
| Spherical equivalent (diopter) | -1.28 ± 2.55 | -0.50 ± 1.39 | -0.54 ± 1.46 | 0.09 |
| Mean deviation (dB) | -1.58 ± 1.36 | -1.07 ± 1.52 | -1.12 ± 2.61 | 0.33 |
| Pattern standard deviation (dB) | 1.80 ± 0.42 | 1.61 ± 0.36 | 1.77 ± 0.94 | 0.22 |

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

*One-way analysis of variance (ANOVA).

Table 2. The comparison of SDOCT parameters among preperimetric glaucoma group, normal group, large physiologic cupping group

| | Preperimetric glaucoma group (n = 47) | Normal group (n = 66) | Large physiologic cupping group (n = 55) | p-value* | p-value† | p-value‡ |
|-------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|--|----------|----------|----------|
| SSI of ONH scan | 9.28 ± 0.85 | 9.06 ± 1.02 | 9.20 ± 0.84 | 0.45 | 0.47 | 0.72 |
| Disc area (mm ²) | 2.34 ± 0.50 | 2.20 ± 0.36 | 2.33 ± 0.34 | 0.11 | 0.18 | 0.98 |
| Rim area (mm ²) | 1.02 ± 0.22 | 1.24 ± 0.18 | 1.11 ± 0.16 | <0.001 | <0.001 | 0.12 |
| Cup volume (mm ³) | 0.58 ± 0.25 | 0.31 ± 0.15 | 0.52 ± 0.21 | <0.001 | <0.001 | 0.33 |
| Avg cup-disc area ratio | 0.75 ± 0.78 | 0.63 ± 0.09 | 0.71 ± 0.05 | <0.001 | <0.001 | 0.13 |
| Vertical cup-disc ratio | 0.71 ± 0.08 | 0.59 ± 0.84 | 0.67 ± 0.06 | <0.001 | <0.001 | 0.04 |
| Inf RNFL (μm) | 110.04 ± 20.95 | 126.26 ± 13.48 | 125.96 ± 16.04 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |
| Sup RNFL (μm) | 109.70 ± 18.35 | 121.20 ± 12.68 | 118.86 ± 18.35 | <0.001 | <0.001 | 0.02 |
| Nasal RNFL (μm) | 68.02 ± 12.07 | 69.53 ± 9.48 | 70.71 ± 10.43 | 0.44 | 0.76 | 0.44 |
| Temporal RNFL (μm) | 65.23 ± 13.88 | 70.17 ± 9.31 | 70.50 ± 11.81 | 0.09 | 0.07 | 0.04 |
| Avg RNFL (μm) | 88.23 ± 13.03 | 96.83 ± 7.80 | 96.61 ± 10.02 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |
| SSI of GCIPL | 9.64 ± 0.64 | 9.64 ± 0.71 | 9.63 ± 0.70 | 0.99 | 0.99 | 0.99 |
| Avg GCIPL (μm) | 76.89 ± 9.99 | 82.74 ± 5.35 | 81.96 ± 6.18 | <0.001 | <0.001 | 0.002 |
| Min GCIPL (μm) | 73.09 ± 11.13 | 79.61 ± 7.52 | 78.80 ± 8.00 | <0.001 | <0.001 | 0.005 |
| Superotemp GCIPL (μm) | 76.39 ± 12.18 | 81.91 ± 5.81 | 80.91 ± 6.27 | 0.002 | 0.003 | 0.02 |
| Sup GCIPL (μm) | 77.41 ± 10.31 | 83.59 ± 6.86 | 82.82 ± 6.78 | <0.001 | <0.001 | 0.003 |
| Superonasal GCIPL (μm) | 80.37 ± 9.89 | 84.67 ± 5.28 | 84.30 ± 6.74 | 0.006 | 0.01 | 0.03 |
| Inferonasal GCIPL (μm) | 77.17 ± 10.68 | 82.71 ± 5.65 | 81.80 ± 7.23 | <0.001 | <0.001 | 0.01 |
| Inf GCIPL (μm) | 74.22 ± 11.25 | 80.50 ± 6.13 | 79.95 ± 7.09 | <0.001 | <0.001 | 0.002 |
| Inferotemp GCIPL (μm) | 76.37 ± 11.44 | 83.21 ± 5.66 | 81.95 ± 6.31 | <0.001 | <0.001 | 0.002 |

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

SDOCT = spectral domain optical coherence tomography; SSI = signal strength index; ONH = optic nerve head; Avg = average; Inf = inferior; RNFL = retinal nerve fiber layer; Sup = superior; GCIPL = ganglion cell inner plexiform layer; Min = minimum; Superotemp = superotemporal; Inferotemp = inferotemporal.

*One-way analysis of variance (ANOVA); †One-way ANOVA with Scheffe post hoc analysis associated with the comparisons between preperimetric glaucoma group and normal group; ‡One-way ANOVA with Scheffe post hoc analysis associated with the comparisons between preperimetric glaucoma group and large physiologic cupping group.

녹내장 환자에서 유의하게 낮았다(모두 $p < 0.05$) (Table 2).

스펙트럼 영역 빛간섭 단층촬영의 시야결손 전 녹내장 환자를 진단할 수 있는 능력을 평가하기 위해 ROC 곡선을 이용하여 특이도, 민감도, area under ROC curve (AUROC)를 구한 결과 대조군 2와 비교하였을 때의 AUROC, 특이도, 민감도는 대조군 1과 비교한 결과보다 전체적으로 낮았다. 대조군 1과 비교하여 평균 시신경유두비는 95% 특이도에서 54.3%, 80% 특이도에서 84.8%의 민감도를 나타내었다. 반면 대조군 2와 비교하였을 때 평균 시신경유두비는 95% 특이도에서 21.3%, 80% 특이도에서 53.2%의 민감도를 나타내었다. 대조군 1로부터 시야결손 전 녹내장 환자를 판별하는 능력과, 대조군 2로부터 시야결손 전 녹내장 환자를 판별하는 능력을 비교하였을 때 시신경유두 지표는 시신경유두 영역을 제외한 모든 지표가 통계적으로 유의한 차이를 보여 대조군 1로부터 시야결손 전 녹내장 환자를 진단하는 능력이 높음을 알 수 있었다. 반면 망막신경섬유층, 신경절세포-내망상층 지표는 두 대조군 간에 유의한 차이가 없었다(모두 $p > 0.05$) (Table 3).

시야결손 전 녹내장 환자를 대조군 1과 비교하여 AUROC

를 구한 결과 시신경유두 지표 중에서는 수직 시신경유두 함몰비(0.89), 망막신경섬유층 지표 중에서는 하측 망막신경섬유층 두께(0.72), 신경절세포-내망상층 지표 중에서는 상이측, 하이측 신경절세포-내망상층 두께(0.70)가 가장 높았으며 세 가지 지표 중 수직 시신경유두함몰비 지표가 망막신경섬유층, 신경절세포-내망상층 지표에 비해 AUROC가 가장 컸으며 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(각각 $p = 0.005$, $p = 0.002$) (Fig. 1A, Table 3). 반면 시야결손 전 녹내장 환자를 대조군 2와 비교하여 AUROC를 구한 결과 시신경유두 지표 중에서는 평균 신경유두비(0.70), 망막신경섬유층 지표 중에서는 하측 망막신경섬유층 두께(0.72), 신경절세포-내망상층 지표 중에서는 하측 신경절세포-내망상층 두께(0.67)가 가장 높았으며 세 가지 지표의 AUROC는 비슷하였다(모두 $p > 0.05$) (Fig. 1B, Table 3).

고 찰

몇몇 연구에서 이전의 시간 영역 빛간섭단층촬영기(time domain OCT, TD-OCT)에 비해 스펙트럼 영역 빛간섭단층

Table 3. Diagnostic ability of SDOCT parameters in differentiating preperimetric glaucoma from normal group and large physiologic cupping group

| OCT parameters | Preperimetric glaucoma from normal group | | | Preperimetric glaucoma from large physiologic cupping group | | | <i>p</i> -value* |
|-------------------------|--|--|--|---|--|--|------------------|
| | AUROC (95% CI) | Sensitivity at 95% specificity (95% CI, %) | Sensitivity at 80% specificity (95% CI, %) | AUROC (95% CI) | Sensitivity at 95% specificity (95% CI, %) | Sensitivity at 80% specificity (95% CI, %) | |
| ONH parameters | | | | | | | |
| Rim area | 0.79 (0.70-0.88) | 47.8 | 60.9 | 0.64 (0.53-0.75) | 27.7 | 46.8 | 0.04 |
| Disc area | 0.63 (0.53-0.73) | 8.5 | 27.7 | 0.53 (0.42-0.64) | 6.4 | 23.4 | 0.19 |
| Avg cup-disc area ratio | 0.88 (0.82-0.95) | 54.3 | 84.8 | 0.70 (0.60-0.80) | 21.3 | 53.2 | 0.002 |
| Vertical cup-disc ratio | 0.89 (0.83-0.96) | 54.3 | 78.3 | 0.69 (0.59-0.79) | 21.3 | 46.8 | <0.001 |
| Cup volume | 0.84 (0.76-0.92) | 51.1 | 72.3 | 0.59 (0.48-0.71) | 10.6 | 23.4 | <0.001 |
| RNFL parameters | | | | | | | |
| Avg RNFL | 0.70 (0.59-0.81) | 43.5 | 56.5 | 0.69 (0.58-0.79) | 34.8 | 54.3 | 0.83 |
| Sup RNFL | 0.70 (0.60-0.81) | 23.9 | 56.5 | 0.64 (0.53-0.75) | 19.6 | 34.8 | 0.45 |
| Temp RNFL | 0.64 (0.53-0.75) | 19.6 | 50.0 | 0.63 (0.52-0.74) | 17.4 | 45.7 | 0.90 |
| Nasal RNFL | 0.56 (0.45-0.68) | 15.2 | 30.4 | 0.59 (0.47-0.70) | 13.0 | 35.1 | 0.80 |
| Inf RNFL | 0.72 (0.62-0.82) | 41.3 | 58.7 | 0.72 (0.62-0.82) | 34.8 | 56.5 | 0.94 |
| GCIPL parameters | | | | | | | |
| Avg GCIPL | 0.68 (0.57-0.79) | 34.8 | 54.3 | 0.65 (0.54-0.76) | 28.3 | 47.8 | 0.69 |
| Min GCIPL | 0.67 (0.57-0.79) | 17.4 | 50.0 | 0.65 (0.55-0.76) | 17.4 | 39.1 | 0.80 |
| Superotemp GCIPL | 0.70 (0.60-0.80) | 28.3 | 52.2 | 0.66 (0.55-0.76) | 28.3 | 39.1 | 0.58 |
| Sup GCIPL | 0.69 (0.58-0.79) | 32.6 | 56.5 | 0.66 (0.55-0.77) | 23.9 | 45.7 | 0.73 |
| Superonasal GCIPL | 0.65 (0.54-0.76) | 23.9 | 50.0 | 0.63 (0.52-0.74) | 23.9 | 45.7 | 0.85 |
| Inferonasal GCIPL | 0.65 (0.54-0.75) | 28.3 | 39.1 | 0.63 (0.52-0.74) | 21.7 | 32.6 | 0.81 |
| Inferior GCIPL | 0.68 (0.58-0.79) | 34.8 | 50.0 | 0.67 (0.56-0.78) | 32.6 | 47.8 | 0.88 |
| Inferotemp GCIPL | 0.70 (0.60-0.80) | 39.1 | 54.3 | 0.65 (0.54-0.76) | 23.9 | 39.1 | 0.46 |

SDOCT = spectral domain optical coherence tomography; OCT = optical coherence tomography; AUROC = area under receiver operating characteristic curve; CI = confidence interval; ONH = optic nerve head; Avg = average; RNFL = retinal nerve fiber layer; Sup = superior; Temp = temporal; Inf = inferior; GCIPL = ganglion cell inner plexiform layer; Min= minimum; Superotemp = superotemporal; Inferotemp= inferotemporal.

*Comparisons of AUROC between preperimetric glaucoma from normal group and from large physiologic cupping group.

촬영의 녹내장 진단 능력이 우수하다는 보고가 있었다.¹⁵⁻¹⁸ 그러나 시야결손 전 녹내장을 진단하기 위해 망막신경섬유층 결손을 발견하기 위한 스펙트럼 영역 빛간섭단층촬영의 진단 능력은 이전의 방법과 차이가 없으며¹⁹ 스펙트럼 영역 빛간섭단층촬영상의 구조적인 지표와 표준 자동시야검사상의 기능적인 지표의 상관관계는 미미하다는 보고도 있었다.²⁰ 이런 연구들은 녹내장성 시신경 손상이 없는 정상인을 대조군으로 선정하였고 실제 임상에서는 검안경 검사, 안저 검사 후 녹내장 의증인 환자를 대상으로 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영을 시행하기 때문에 스펙트럼 오차(spectrum bias)가 발생할 수 있다는 보고가 있었다.²¹ 스펙트럼 오차란 여러 다른 임상 상황에 따라 선정된 환자의 차이로 인해 특정 검사의 진단 능력의 차이가 발생하는 현상을 말한다. 따라서 이 연구에서는 전통적인 큰 시신경유두함몰이 없는 정상인과 큰 생리적 시신경유두 함몰이 있는 정상인을 두 대조군으로 분리하여 시야결손 전 녹내장 진단 능력을 평가하였다.

이 연구에서 시야검사 전 녹내장 환자군과 정상 대조군,

큰 생리적 시신경유두함몰을 가진 정상대조군 세 그룹 간의 통계적으로 유의한 MD, PSD 값의 차이는 없었다($p=0.33$, $p=0.22$). 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영 결과 테 면적, 함몰 부피, 평균 시신경유두함몰비, 수직 시신경유두함몰비가 세 그룹 간 통계적으로 유의하게 차이가 있었으나 이 중 큰 생리적 유두 함몰이 있는 정상 대조군과 비교하였을 때 테 면적, 함몰 부피, 평균 시신경유두비는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았고($p=0.12$, $p=0.33$, $p=0.13$), 수직 시신경유두함몰비만 시야결손 전 녹내장 환자에서 유의하게 컸다($p=0.04$). 반면 큰 생리적 유두 함몰이 있는 정상인을 시야결손 전 녹내장환자와 비교한 Rao et al²²의 연구에서는 시신경유두 지표 모두 유의한 차이가 있다고 보고한 바 있다. Rao et al²²의 연구와 본 연구의 차이는 연령, 최대교정시력, 굴절 이상 등 포함 기준의 차이, 대상의 인종적 특성, 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영 방법으로 RTVue (Optovue Inc., Fremont, CA, USA)를 이용한 점을 들 수 있다.

망막신경섬유층 지표 중에서는 비측, 이측 망막신경섬유

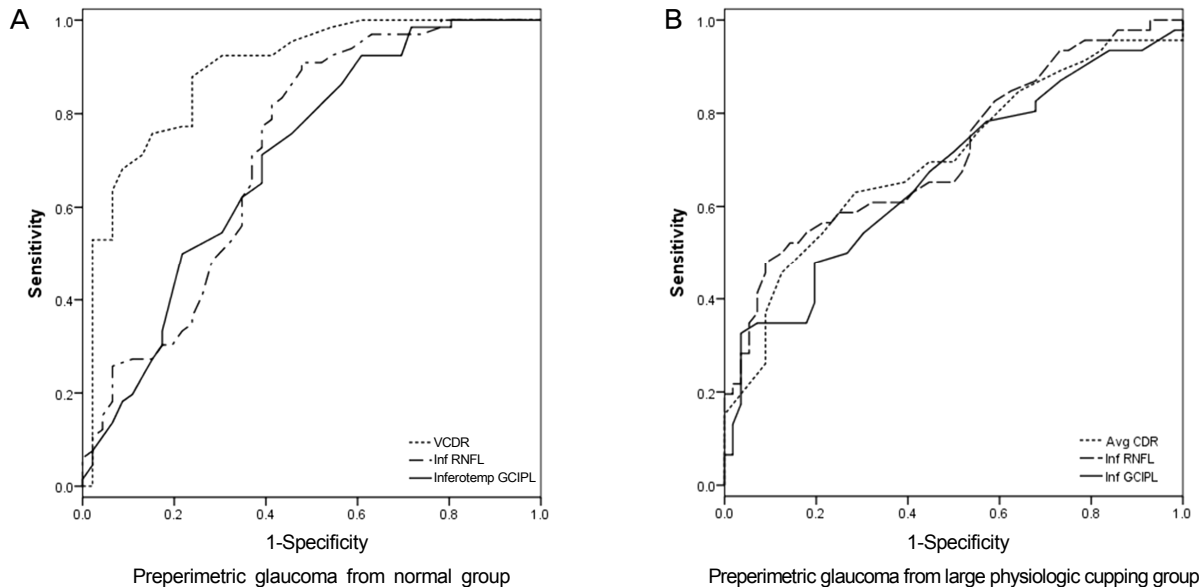


Figure 1. Comparison of receiver operating curves between ONH, RNFL and GCIPL parameters. (A) AUROC values: 0.89 in VCDR, 0.72 in Inf RNFL, 0.70 in GCIPL. The difference between VCDR and Inf RNFL, VCDR and Inferotemp GCIPL were statistically significant ($p < 0.001$, DeLong method). (B) AUROC values: 0.72 in Inf RNFL, 0.70 in Avg CDR, 0.67 in Inf GCIPL. The difference between Inf RNFL and Avg CDR and Inf GCIPL were not statistically significant ($p > 0.05$, DeLong method). ONH = optic nerve head; RNFL = retinal nerve fiber layer; GCIPL = ganglion cell inner plexiform layer; AUROC = area under receiver operating curve; VCDR = vertical cup-disc ratio; Inf RNFL = inferior retinal nerve fiber layer; Inferotemp = inferotemporal; Avg CDR = average cup-to-disc ratio; Inf GCIPL = inferior ganglion cell inner plexiform layer.

층을 제외하고 평균, 상측, 하측 망막신경섬유층 지표가 대조군 1, 대조군 2와의 비교에서 모두 유의한 차이를 보였다. 진단 능력을 비교했을 때에는 평균, 하측, 상측, 비측, 이측 망막신경섬유층 지표 모두 시신경유두 함몰의 유무와 무관하게 유사한 진단 능력을 보였다.

황반부는 망막신경절세포(Retinal Ganglion Cell)가 50% 이상 존재하는 곳으로 황반부 측정이 녹내장 조기 진단에 도움이 될 수 있다는 의견이 있어 왔다.^{17,18} 최근의 스펙트럼영역 빛간섭촬영을 통한 일련의 연구에서는 녹내장, 시야결손 전 녹내장 환자에서 정상인에 비해 유의한 신경절세포복합체 두께의 감소가 보고되었으며^{17,18} Rao et al²²의 연구에서는 큰 생리적 시신경유두 함몰이 있는 정상인과 비교하였을 때에 시야결손 전 녹내장 환자에서 평균, 최소 신경절세포복합체 두께 및 상측, 하측 신경절세포복합체 두께의 유의한 차이를 확인하였다($p < 0.05$). 이 연구에서 확인한 결과 황반 신경절세포-내망상층 지표는 시신경유두 함몰의 유무와 무관하게 유사한 진단 능력을 보여 신경절세포복합체와 유사한 양상을 보였다.

시야결손 전 녹내장 환자를 진단할 수 있는 능력을 ROC 곡선을 이용하여 평가한 결과, 큰 시신경유두 함몰이 없는 정상인과 비교하였을 때 시신경유두 지표 중 수직 시신경유두함몰비 지표가 망막신경섬유층, 신경절세포-내망상층 지표에 비해 우수한 진단 능력을 보였다. 그러나 큰 생리적

시신경유두함몰이 있는 정상인과 비교하여 AUROC를 구한 결과 시신경유두 지표들의 진단 능력이 낮아지고 세 가지 지표의 진단 능력은 비슷하였다. 전반적으로 비교하였을 때에는 큰 생리적 시신경유두함몰이 있는 군으로부터의 진단 능력이 큰 시신경유두함몰이 없는 정상인으로부터의 진단 능력보다 전체적으로 낮은 경향을 보였다. 큰 시신경유두함몰이 없는 정상인과 비교한 이전의 다른 연구에서는 시야결손 전 녹내장 판별 시 시신경유두 지표의 AUROC 값이 0.65-0.74, 망막신경섬유층, 신경절세포-내망상층 지표 AUROC 값이 0.82-0.89로 보고되었다.^{18,20,23} 이와 비교하였을 때 본 연구에서 대조군 2와 비교 시의 시야결손 전 녹내장 진단 능력은 시신경 유두 지표 중 가장 높은 수치인 평균 시신경유두함몰비의 AUROC는 0.70으로 이전 연구와 차이가 없었으나 망막신경섬유층 지표 중 가장 높은 수치인 하측 망막신경섬유층 AUROC는 0.72, 신경절세포-내망상층 지표 중 가장 높은 수치인 하측 신경절세포-내망상층 AUROC는 0.67로 이전 연구에 비해 비교적 낮은 수치이다. 여러 연구마다 시야결손 전 녹내장 진단 능력 차이가 나는 요인으로 시야결손 전 녹내장의 정의를 들 수 있다. 다른 연구에서는 시야결손 전 녹내장을 녹내장성 변화를 국한된 망막신경섬유층 손상으로 한정된 경우,^{18,19} 명확한 녹내장성 시신경 손상 소견이 있으나 표준자동시야검사상 정상인 경우,²⁰ 연속적인 입체사진검사서 국소적인 혹은

전체적인 신경망막의 얇아짐, 함몰의 증가, 신경섬유층 손상의 증가가 있으나 표준자동시야검사상 정상인 경우²³로 정의하였다. 본 연구에서는 표준자동시야검사에서 정상 을 보이나 녹내장성 시신경 변화를 보이는 경우로 정의하였으나 Rao et al²²의 연구와 같이 반대 안에 녹내장성 시신경 변화와 표준시야검사상 상응하는 시야결손이 있는 경우로 국한하였다. Rao et al²²에 의한 연구에서는 큰 생리적 유두함몰을 가진 정상인과의 비교에서 가장 높은 AUROC는 약 0.70, 95% 특이도에서 평균적으로 25%의 민감도를 보여 본 연구와 유사한 결과를 보였다. 이전에 Cirrus OCT와 RTVue OCT의 녹내장 진단 능력은 비슷하다는 연구²⁴가 있었으나 정상인에서 RTVue OCT를 통한 망막신경섬유층 두께 측정 시 Cirrus OCT 측정 결과보다 유의하게 높았다는 연구²⁵가 있었으며 Cirrus OCT에 비해 측정 변이성이 높다는 결과²⁶가 있어 본 연구 결과와 진단 능력의 차이가 있을 수 있다. 그리고 시야결손 전 녹내장 진단을 위한 안저촬영 판독 시 인종적으로 망막색소가 적은 경우 망막신경섬유층 결손을 발견하기 어렵기 때문에 인종마다 차이가 있을 수 있다.

임상적으로는 녹내장성 시신경 변화 중 시신경유두함몰 증가에 주목하여 녹내장의증을 선별하고 추가적인 정밀 검사를 시행하게 되는 경우가 많다. 그런데 녹내장의 조기 진단 시 OCT 지표들의 유용성을 보고한 문헌들은 큰 생리적 시신경유두함몰이 없는 정상인을 대조군으로 한 것이므로 임상에서 접하는 상황과 다소 차이가 있음을 염두에 두는 것이 좋겠다. 만약 녹내장 연구 시 큰 생리적 유두 함몰이 있는 정상인을 다수 포함하여 대조군을 설정하고 녹내장 진단 능력을 평가한다면, 시신경유두지표들의 진단 능력이 저평가될 수 있다는 점도 또 다른 시사점이다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 포함된 대상안이 모든 군에서 비교적 적다는 점이다. 둘째, 1명의 녹내장 전문가에 의해 시야결손 전 녹내장 환자와 큰 생리적 시신경 유두함몰이 있는 정상인을 분류하여 시야결손 전 녹내장 환자가 큰 생리적 시신경유두함몰군에 포함되었을 가능성이 있다. 그러나 큰 생리적 시신경유두함몰이 있는 정상인은 녹내장 가족력이 없고 안압이 상승한 과거력이 없으며 1년 이상 경과 관찰하여 시신경유두의 구조적인 변화가 보이지 않는 사람을 대상으로 하였다. 셋째, 둘째의 경우와는 반대로 시야결손 전 녹내장 환자군에 정상인이 포함되었을 가능성이 있다. 이를 보완하기 위해 시야결손 전 녹내장 환자군은 반대 안에 녹내장성 시신경 변화와 표준자동시야검사상 상응하는 시야결손이 있는 경우로 국한하였다. 결론적으로 녹내장성 시신경 변화 중 시신경유두함몰 증가에 주목하여 의뢰된 환자들을 대부분 접하는 실제 임상 환경

을 고려하여 큰 생리적 시신경유두함몰이 있는 정상인으로부터 시야결손 전 녹내장을 판별하는 능력을 확인해 보았을 때, 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영을 통해 시야결손 전 녹내장을 진단하는 능력은 시신경유두, 망막신경섬유층, 신경절세포-내망상층 지표에서 비슷하였고 큰 생리적 시신경 유두함몰이 없는 정상인으로부터의 판별능력보다 전반적으로 낮았다.

REFERENCES

- 1) Sommer A, Miller NR, Pollack I, et al. The nerve fiber layer in the diagnosis of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1977;95:2149-56.
- 2) Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1982;100:135-46.
- 3) Hayreh SS. Pathogenesis of cupping of the optic disc. *Br J Ophthalmol* 1974;58:863-76.
- 4) Quigley HA, Brown AE, Morrison JD, Drance SM. The size and shape of the optic disc in normal human eyes. *Arch Ophthalmol* 1990;108:51-7.
- 5) Carpel EF, Engstrom PF. The normal cup-disc ratio. *Am J Ophthalmol* 1981;91:588-97.
- 6) Armaly MF. Genetic determination of cup/disc ratio of the optic nerve. *Arch Ophthalmol* 1967;78:35-43.
- 7) Armaly MF, Sayegh RE. The cup-disc ratio. The findings of tonometry and tonography in the normal eye. *Arch Ophthalmol* 1969;82:191-6.
- 8) Varma R, Tielsch JM, Quigley HA, et al. Race-, age-, gender-, and refractive error-related differences in the normal optic disc. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1068-76.
- 9) Garvin MK, Abramoff MD, Wu X, et al. Automated 3-D intra-retinal layer segmentation of macular spectral-domain optical coherence tomography images. *IEEE Trans Med Imaging* 2009;28:1436-47.
- 10) Bagga H, Feuer WJ, Greenfield DS. Detection of psychophysical and structural injury in eyes with glaucomatous optic neuropathy and normal standard automated perimetry. *Arch Ophthalmol* 2006;124:169-76.
- 11) Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:1151-8.
- 12) Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL, et al. Profile and predictors of normal ganglion cell-inner plexiform layer thickness measured with frequency-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:7872-9.
- 13) Kim NR, Lee ES, Seong GJ, et al. Spectral-domain optical coherence tomography for detection of localized retinal nerve fiber layer defects in patients with open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2010;128:1121-8.
- 14) Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983;148:839-43.
- 15) Knight OJ, Chang RT, Feuer WJ, Budenz DL. Comparison of retinal nerve fiber layer measurements using time domain and spectral

- domain optical coherent tomography. *Ophthalmology* 2009;116:1271-7.
- 16) Sung KR, Kim DY, Park SB, Kook MS. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measured by Cirrus HD and Stratus optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2009;116:1264-70, 1270.e1.
 - 17) Tan O, Chopra V, Lu AT, et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2009;116:2305-14.e1-2.
 - 18) Na JH, Lee K, Lee JR, et al. Detection of macular ganglion cell loss in preperimetric glaucoma patients with localized retinal nerve fibre defects by spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Experiment Ophthalmol* 2013;41:870-80.
 - 19) Jeoung JW, Park KH. Comparison of Cirrus OCT and Stratus OCT on the ability to detect localized retinal nerve fiber layer defects in preperimetric glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:938-45.
 - 20) Hirashima T, Hangai M, Nukada M, et al. Frequency-doubling technology and retinal measurements with spectral-domain optical coherence tomography in preperimetric glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:129-37.
 - 21) Rao HL, Kumbhar T, Addepalli UK, et al. Effect of spectrum bias on the diagnostic accuracy of spectral-domain optical coherence tomography in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:1058-65.
 - 22) Rao HL, Addepalli UK, Chaudhary S, et al. Ability of different scanning protocols of spectral domain optical coherence tomography to diagnose preperimetric glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:7252-7.
 - 23) Lisboa R, Paranhos A Jr, Weinreb RN, et al. Comparison of different spectral domain OCT scanning protocols for diagnosing preperimetric glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:3417-25.
 - 24) Leite MT, Rao HL, Zangwill LM, et al. Comparison of the diagnostic accuracies of the Spectralis, Cirrus, and RTVue optical coherence tomography devices in glaucoma. *Ophthalmology* 2011;118:1334-9.
 - 25) Savini G, Carbonelli M, Barboni P. Retinal nerve fiber layer thickness measurement by Fourier-domain optical coherence tomography: a comparison between cirrus-HD OCT and RTVue in healthy eyes. *J Glaucoma* 2010;19:369-72.
 - 26) Buchser NM, Wollstein G, Ishikawa H, et al. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measurement bias and imprecision across three spectral-domain optical coherence tomography devices. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:3742-7.

= 국문초록 =

스펙트럼 영역 빛간섭단층촬영의 진단 능력: 시야결손 전 녹내장과 큰 시신경유두함몰군 간 비교

목적: Spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) 지표의 시야결손 전 녹내장 진단 능력을 평가하고자 실제 임상환경을 고려하여 큰 생리적 시신경유두함몰이 있는 정상인을 함께 비교하였다.

대상과 방법: 시야결손 전 녹내장 환자 47안, 큰 생리적 시신경유두함몰이 있는 정상인 66안, 큰 시신경유두함몰이 없는 정상인 55안을 대상으로 SD-OCT 지표를 비교하였다. 시야결손 전 녹내장은 표준자동시야검사에서 정상을 보이나 수직 시신경유두비의 비대칭, 테 얇아짐, 패임, 함몰, 망막신경섬유층 손상 등의 녹내장성 시신경 변화를 보이는 초기녹내장으로 정의하였다.

결과: 큰 시신경유두함몰이 없는 정상인과 비교하였을 때 시신경유두 지표 중 가장 우수한 수직 시신경유두함몰비(0.89)가 retinal nerve fiber layer (RNFL) 지표 중 가장 우수한 하측 RNFL 지표(0.72)와 ganglion cell inner plexiform layer (GCIPL) 지표 중 가장 우수한 상이측, 하이측 GCIPL 지표(0.70)보다 통계적으로 우수한 진단 능력을 보였다($p=0.005, 0.002$). 큰 생리적 시신경유두함몰이 있는 정상인과 비교하였을 때 시신경유두 지표 중에서는 평균 시신경유두함몰비(0.70), RNFL 지표 중에서는 하측 RNFL 두께(0.72), GCIPL 지표 중에서는 하측 GCIPL (0.67)이 가장 우수하였고, 세 지표는 통계적으로 차이가 없으며($p>0.05$) 앞의 경우보다 판별능력이 전반적으로 낮았다.

결론: 큰 생리적 시신경유두함몰이 있는 정상인으로부터 SD-OCT의 시야결손 전 녹내장 진단 능력은 시신경유두, RNFL, GCIPL 지표 모두 비슷하였고 큰 시신경유두함몰이 없는 정상인과 비교하였을 때보다 전반적으로 낮은 진단 능력을 보인다.

(대한안과학회지 2015;56(9):1400-1407)