

단안성 시야장애를 보이는 정상안압 녹내장에서의 개인내 양안간 비교

이동훈 · 기창원

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 안과학교실

목적 : 단안성 시야장애를 보이는 정상안압녹내장(Normal tension glaucoma; NTG)의 양안을 비교하여, 기존의 연구에서 NTG 발생의 위험인자로 알려진 안변수들(ocular parameters)이 양안간 차이를 보이는지 알아보고자 하였다.

대상과 방법 : NTG로 진단 받고 최소 6개월 이상의 추적관찰을 거친 환자들 중, 진단 당시 단안에서만 녹내장성 시야손상이 발견되고 다른 한 눈은 정상 시야검사 결과를 보인 36명의 의무기록을 후향적으로 분석하여, 진단 당시의 안압, 중심각막두께, 시신경유두크기, 근시, 시신경유두출혈, 유두주위위축 베타영역에 대하여 녹내장과 비녹내장안인 정상시야안 사이의 차이를 비교하고, 각 변수와 mean deviation (MD) 및 pattern standard deviation (PSD)의 연관성을 평가하는 단면적 연구를 시행하였다. 시신경유두크기와 베타영역의 면적, 분포각도, 최대너비는 HRT를 이용하여 측정하였다.

결과 : 녹내장과 비녹내장안 간에 안압, 중심각막두께, 시신경유두크기, 근시의 차이는 없었고, 3안의 녹내장안에서만 시신경유두출혈이 관찰되었으며, 베타영역의 넓이는 녹내장안에서 유의하게 더 컸다. 각 인자와 MD, PSD 사이에 유의한 상관관계는 없었다.

결론 : 시신경유두출혈과 베타영역의 넓이 만이 양안 사이에 차이를 보인 것은 시신경유두출혈이 NTG의 발생에 영향을 미칠 수 있다는 기존의 가설을 지지하는 결과이다.

〈한안지 49(1):125-134, 2008〉

정상안압녹내장(Normal tension glaucoma; NTG)이란 전방각은 개방되어 있고 정상 형태를 보이며, 특징적인 녹내장성 시신경유두 변화와 시야결손을 나타내지만, 안압이 21 mmHg보다 높지 않은 질환군을 말한다.¹ 정상보다 높은 안압을 녹내장성 변화의 원인으로 생각하던 기존의 개념으로는 설명되지 않는 정상안압녹내장의 존재가 처음 보고된 이후로, 그 병인을 밝히려는 많은 노력이 있었다.² 일반적으로 원발개방각녹내장, 색소녹내장, 속발녹내장, 선천성 녹내장, 연소기 녹내장, 수정체비늘증후군 등 고안압녹내장(High tension

glaucoma; HTG)으로 분류되는 질환군에서는 안압 상승이 점진적인 시신경 손상과 시야결손의 주원인으로 여겨지는데 반하여, 정상안압녹내장에서는 안압 이외에도 다른 인자가 녹내장성 변화에 영향을 미친다고 생각된다. 대표적인 것이 시신경 허혈로, 전신적 요인이나 국소적인 혈관수축에 의해 시신경유두 혈액을 공급하는 혈관의 관류가 감소되어 발생하는 시신경유두의 허혈상태와 관련된 혈역학적 이상이 시신경유두 변화와 시야결손을 초래하는 것으로 생각되고 있으나, 아직까지 정상안압녹내장의 발병기전은 명확히 밝혀지지 않은 상태이다. 정상안압녹내장의 진행과 관련된 위험인자로 Collaborative Normal Tension Glaucoma Study (CNTGS)에 따르면, 편두통, 성별이 여자인 경우, 시신경유두출혈이 있는 경우 등에서 시야손상 진행의 위험성이 높으며, 아시아 인종에서는 상대적으로 진행이 느린 것으로 보고된 바 있다.³ 이 밖에도 유병률 분석을 통해 여러 요인들이 정상안압녹내장 발생의 위험인자로 의심되고 있는데, 전신적인 인자로 연령, 성별 및 인종, 가족력, 심각한 출혈로 인한 혈류역학적 위기, 저혈압,

〈접수일 : 2006년 12월 27일, 심사통과일 : 2007년 9월 17일〉

통신저자 : 기 창 원

서울시 강남구 일원동 50

성균관대학교 삼성서울병원 안과

Tel: 02-3410-3564, Fax: 02-3410-0074

E-mail: cwkee@smc.samsung.co.kr

* 본 논문의 요지는 2006년 대한안과학회 제95회 춘계학술대회에서 구연으로 발표되었음.

혈압의 야간저하, 고혈압 상태에서의 급작스러운 혈압 강하, 편두통, 혈관연축, 모양체 혈액순환의 변화, MRI에서 발견된 뇌혈관손상 등에 대한 보고가 있었고, 국소적인 안인자로는 정상범위이나 높은 안압, 근시, 얇은 각막두께, 시신경유두출혈이나 유두주위위축 베타영역(zone β)이 발견된 경우, 시신경유두크기가 큰 경우 등이 정상안압녹내장의 발생과 관련된 위험인자라는 보고가 있었다. 그러나, 발생과 관련된 위험인자 중 특히 국소적인 안인자에 대한 경우에는 많은 논란이 있어, 연구자에 따라 여러 상반되는 결과가 보고되었고, 결과 해석에 있어서도 많은 이견을 보이고 있다.

본 연구에서는 한쪽 눈에서만 정상안압녹내장이 진단된 본 연구에서는 한쪽 눈에서만 정상안압녹내장이 진단된, 단안성 시야장애를 보이는 정상안압녹내장 환자들을 대상으로 정상시야를 보이는 안과 녹내장성 시야손상을 보이는 안의 개인내 비교(intra-individual, inter-ocular comparison)를 통해 기존의 연구들에서 정상안압녹내장 발생의 위험인자로 보고된 안인자들이 차이를 보이는지에 대해 알아보려고 하였다. 특히 한 개인에서 양쪽 눈을 비교함으로써, 개인간 비교에서 생길 수 있는 전신적인 인자나 국소적 인자의 교란 효과를 최대한 배제할 수 있는 연구방법을 선택하여 안압, 중심각막두께, 시신경유두크기, 근시, 시신경유두출혈, 유두주위위축의 베타영역 등에 대해 분석하였다.

대상과 방법

본 연구는 후향적 단면 관찰 연구로서, 1996년 4월부터 2006년 6월까지 삼성서울병원 안과에서 정상안압녹내장으로 처음 진단 받고 최소 6개월 이상의 추적 관찰 기간이 있는 환자들 중, 진단 당시 한쪽 눈에서만 녹내장성 시야 변화를 보이며 다른 쪽 눈에서는 정상적인 시야검사 결과를 보였던 단안성 시야장애가 있는 정상안압녹내장 환자들 36명을 대상으로 의무기록을 분석하였다.

정상안압녹내장의 진단은 문진, 골드만압평안압계를 이용한 안압측정, 전방각 검사, 검안렌즈를 이용한 시신경유두검사, 시신경유두와 망막신경섬유층 촬영 및 Humphrey 자동시야검사계(Model 640; Humphrey Instruments, Inc., San Leandro, CA, U.S.A)를 이용한 시야검사를 시행하여, 일중변동을 고려한 평균 기저 안압이 21 mmHg 이하이고 경과관찰 중 한번이라도 24 mmHg를 넘지 않으며, 특징적인 녹내장성 시신경유두 손상과 함께 이에 대응하는 시야결손을 보이며, 개방된 전방각을 보이며 녹내장 이외의 시신경 손상을 일으킬 만한 2차적인 원인질환이 없는 경우를

정상안압녹내장으로 진단하였다.

최대교정시력이 20/30 이하, 8 디옵터 이상의 근시나 원시 또는 3 디옵터 이상의 난시가 있는 경우, 녹내장 이외의 시야손상을 일으킬 수 있는 전신 질환의 병력이 있는 경우, 안저 검사에서 시신경이나 망막에 녹내장 이외의 다른 질환에 의한 이상이 발견되는 경우, 스테로이드 점안약 사용의 기왕력이 있거나 내원 당시 이미 안압하강제를 사용하고 있어 기저 안압을 정할 수 없는 경우, 합병증이 없는 백내장 수술 이외에 안내수술의 과거력이 있는 경우, 경과 관찰 상 진단이 명확하지 않은 경우는 분석에서 제외하였다.

단안성 시야장애를 보이는 정상안압녹내장은 한쪽 눈, 즉 녹내장안(glaucomatous eye, GE)에서만 전술한 정상안압녹내장의 진단기준을 만족시키면서 반대쪽 눈, 즉 정상안(normal visual field eye, NE)에서는 정상적인 시야검사 및 시신경섬유층 소견을 보이는 경우로, 비녹내장안인 정상안은 녹내장성 시신경 및 시야손상이 없고 Glaucoma hemifield test에서 "Within normal limit"로 판정된 것으로 정의하였다.

이상의 정의에 따라 단안성 시야장애를 보이는 정상안압녹내장으로 진단된 환자들의 진단 시점에서의 안압, 중심각막두께, 시신경유두크기, 굴절이상, 시신경유두출혈의 유무, 시신경유두주위위축의 베타영역 등을 평가하여 녹내장안과 정상안의 차이를 비교하고, 시야검사 상의 global visual field index인 mean deviation (MD) 및 pattern standard deviation (PSD)으로 시야손상의 정도와 전술한 안인자 사이의 상관관계를 평가하였다.

시야검사는 검사 당일 실시한 굴절률 검사 및 나이를 기준으로 보정하여 Humphrey 자동시야검사계의 central 30-2 SITA-standard strategy를 이용하였고, 굴절이상은 진단 당시의 현성굴절검사를 기준으로 구면렌즈대응치로 환산하였다. 중심각막두께는 초음파각막두께측정계(ultrasound pachometer, model 850; Humphrey Instruments, Inc.)를 이용하여 점안마취 하에 동공 중심 위의 가장 높은 정점을 3회 이상 반복 측정하여 중간값을 택하되 2회 이상 같은 값이 나온 경우로 하였다. Heidelberg Retina Tomograph (HRT, version 2.01, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)를 이용한 시신경유두의 3차원 분석을 통해 시신경유두크기와 베타영역을 평가하였다. HRT는 시야검사로부터 최장 1개월 이내에 시행하였고 3회 이상 촬영하여 얻은 전산화지형도(computerized topographic image) 위에 HRT에 내장된 disc contouring tools을 이용하여 숙련된 1명의 동일한 검사자가 공막환의 안쪽 가장자리로 시신경유두경계선

(disc contour line)를 그린 뒤, HRT 결과로 출력되는 시신경유두측정치 중 “disc area”로 시신경유두의 크기를 측정하였다. 정확한 시신경의 크기 측정을 위해 공막륜이 잘 보이지 않는 경우에는 시신경칼라사진과 HRT의 입체단층상을 참고하였다.⁴ 시신경유두주위위축의 알파영역(zone α)과 베타영역(zone β)에 대한 기존의 보고에 따라,⁵ 베타영역을 알파영역의 내측과 공막환 사이에 위치하며 공막과 큰 맥락막혈관이 비쳐 보이는 부위로 정한 뒤 베타영역의 존재유무와 면적(area), 분포각도(angular extent), 최대너비(radial extent)를 측정하였다. 베타영역의 면적은 HRT에 내장된 disc contouring tools을 이용하여 베타영역과 시신경유두를 모두 포함하는 경계선을 그려 얻어진 면적과 시신경유두만을 포함하는 경우의 차이로 측정하였다. 아울러 베타영역을 포함하면서 시신경유두의 수직, 수평직경이 만나는 점을 중심으로 하는 최소원호의 꼭지각으로 베타영역의 분포각도를 구했다. 또한, 전술한 시신경유두의 중심으로부터 나오는 방사선들이 베타영역과 겹쳐서 만들어 지는 선분 중 길이가 가장 긴 것을 베타영역의 최대너비로 정의하고, HRT의 Interactive position measurement tools을 이용해 선분의 양 끝점의 3차원 좌표를 구한 뒤, 내측점의 좌표(x_i, y_i, z_i)와 외측점의 좌표(x_o, y_o, z_o) 간의 길이인 $\sqrt{(x_i - x_o)^2 + (y_i - y_o)^2 + (z_i - z_o)^2}$ 으로 계산하였다. 통계적 분석은 SPSS (SPSSWIN, version 11.5; SPSS

Science, Chicago, IL, U.S.A)를 이용해 자료의 정규성에 따라 paired T test, Wilcoxon rank sum test 등을 사용하여 양안을 비교하였고, p값이 0.05보다 작을 때 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

대상군은 총 36명이었고, 남자가 19명, 여자가 17명으로 성별의 차이는 없었으며(binomial test, $p=0.87$), 진단 후 평균추적관찰 기간은 2.47 ± 2.56 년(범위 0.5~8.8)이었고, 진단 당시의 평균 나이는 52 ± 13.7 세였고 연령분포는 22세에서 80세까지였다. 10년 간격으로 나눈 연령군별로는 50대(31%)가 가장 많았고, 연령별 분포는 정규분포를 이루고 있었다(Shapiro-Wilk test, $p=0.54$). 연령군 간에 MD, PSD는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 50대의 평균 PSD가 가장 큰 손상을 보였다. 녹내장안은 우안이 19안(53%)으로 더 많았으나, 통계적으로 유의한 방향성은 없었다(binomial test, $p=0.87$). 시야손상의 상하방향성(hemi-dominance)은 상방중심이 21안, 하방중심이 15안으로 상방중심의 시야장애 빈도가 더 많았으나 유의한 차이는 없었다(binomial test, $p=0.38$). 녹내장안과 정상안의 최대교정시력에는 유의한 차이는 없었다(Table 1).

치료 시작 전 평균안압(\pm 표준편차)은 녹내장안이

Table 1. Comparison between the glaucomatous eye and the normal visual field (VF) Eye

	Number of Subjects	Glaucomatous eye	Normal VF eye	p value*
BCVA (LogMar)	36	0.01 ± 0.03	0.01 ± 0.03	0.520
Mean deviation (dB)	36	-6.4 ± 5.5	-1.2 ± 1.7	< 0.001
Pattern standard deviation (dB)	36	8.6 ± 4.7	2.1 ± 0.6	< 0.001
Baseline IOP (mmHg)	36	17.2 ± 2.5	16.7 ± 3.0	0.143
Modified IOP (mmHg)	36	17.1 ± 3.4	16.9 ± 3.8	0.831
Spherical equivalents (diopters)	36	-1.69 ± 2.3	-1.31 ± 1.9	0.074
Central corneal thickness (μ m)	36	532.8 ± 30.7	529.5 ± 28.1	0.246
Optic disc hemorrhage (eyes)	36	3/36	0/36	0.239 [†]
Optic disc size (mm^2)	22	2.58 ± 0.61	2.54 ± 0.57	0.792
Zone β parameters				
Prevalence	36	17/36 (47%)	15/36 (42%)	0.500 [‡]
Area (mm^2)	22	0.65 ± 1.42	0.43 ± 0.87	0.003
Angular extent (degree)	22	128.0 ± 149.6	108.2 ± 139.2	0.148
Radial extent (mm)	22	0.30 ± 0.51	0.20 ± 0.30	0.163
Zone β area / disc area	22	0.26 ± 0.54	0.16 ± 0.29	0.004

* Paired t test and Wilcoxon rank sum test (for spherical equivalents, variables related to zone β) were used according to the normality of distribution of difference between fellow eyes.

[†] Fisher's exact test.

[‡] McNemar's test.

Table 2. Correlation between ocular parameters and mean deviation (MD), pattern standard deviation (PSD)

	Number of subject	Δ MD*	P value*	Δ PSD	P value*
Δ Baseline IOP (mmHg)	36	0.01	0.472	-0.09	0.328
Δ Modified IOP (mmHg)	36	0.44	0.152	-0.07	0.360
Δ Spherical equivalents (diopters)	36	0.07	0.341	-0.24	0.087
Δ Central corneal thickness (μ m)	36	0.20	0.524	-0.13	0.695
Δ Optic disc size (mm^2)	22	0.26	0.244	-0.19	0.386
Zone β parameters					
Δ Area (mm^2)	22	-0.68	0.349	0.05	0.382
Δ Angular extent (degree)	22	-0.60	0.365	-0.05	0.384
Δ Radial extent (mm)	22	-3.11	0.034	0.25	0.077
Δ Zone β area / disc area	22	-0.49	0.390	0.02	0.460

* Δ parameter=(parameter of glaucomatous eye) - (parameter of normal visual field eye).† Pearson correlation analysis and Spearman correlation analysis (for spherical equivalents, variables related to zone β) were used according to the normality of distribution of data.

17.2 \pm 2.5 mmHg (범위 12~21), 정상안이 16.7 \pm 3.0 mmHg (8~21)로 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 녹내장안과 정상안 사이에 중심각막두께의 유의한 차이가 없었으며, 중심각막두께가 골드만 압평안압계 측정에 미치는 영향을 고려하여 중심각막두께 520 μ m를 기준으로 중심각막두께 10 μ m 증가/감소 당 안압이 0.7 mm Hg 증가/감소로 보정한 평균안압은 녹내장안이 17.1 \pm 3.4 mmHg (9.1~21.4), 정상안이 16.9 \pm 3.8 mmHg (7.4~21.3)으로 안압이 21 mmHg를 넘는 경우는 없었고, 역시 유의한 차이는 없었다. 녹내장안과 정상안 사이 안압의 차이인 Δ IOP (=IOP of GE - IOP of NE)는 평균 0.6 \pm 2.0 mmHg (-3~6)으로, Δ IOP > 0, 즉 녹내장안의 안압이 더 높은 경우가 14안(39%), Δ IOP=0인 경우가 15안(42%), 그리고 Δ IOP < 0인 경우가 7안(19%)이었다.

구면렌즈대응치의 평균값은 녹내장안이 -1.69 \pm 2.3 디옵터(-7.8~1.4), 정상안이 -1.31 \pm 1.9 디옵터(-5.9~1.6)로 유의한 차이는 없었다. 녹내장안과 정상안 사이의 굴절이상의 차이는 평균 -0.38 \pm 1.2 디옵터(-6.25~0.88)로, 녹내장안이 더 근시안인 경우가 18명(50%)였고, 반대로 정상안이 더 근시안인 경우는 11명(31%), 녹내장안과 정상안의 구면렌즈대응치가 동일한 경우는 7명(19%)이었다. 녹내장안이 정상안에 비해 1 디옵터 이상 더 근시인 경우는 모두 6안(17%)으로, 이를 차이가 1 디옵터 미만이거나 정상안이 더 근시안인 경우와 구분하여 녹내장안의 손상 정도를 비교했을 때 MD, PSD의 유의한 차이는 없었다 (independent *t*-test, 각각 *p*=0.96, 0.88).

진단 당시 검사기록이 없는 14명을 제외한 22명의 환자에서 HRT로 측정한 시신경유두의 크기는 녹내장

안이 2.58 \pm 0.61 mm^2 (1.7~3.8), 정상안이 2.54 \pm 0.57 mm^2 (1.5~3.5)으로, 유의한 차이는 없었다. 녹내장안과 정상안 사이의 시신경유두크기의 차이는 평균 -0.03 \pm 0.48 mm^2 (-0.78~1.74)으로, 녹내장안의 시신경유두의 크기가 정상안 보다 더 큰 경우는 22명 중 12명(55%)이었다.

진단 당시 검안경을 이용한 시신경유두검사 및 망막 신경섬유층 사진촬영에서 3명의 녹내장안에서 시신경유두출혈이 발견되었다. 시신경유두주위위축 베타영역이 있는 경우는 녹내장안이 17안(47%), 정상안이 15안(42%)이었고, 2안(6%)에서는 녹내장안에만 베타영역이 있었다. 베타영역의 면적은 녹내장안이 0.65 \pm 1.42 mm^2 , 정상안이 0.43 \pm 0.87 mm^2 로 유의하게 녹내장안의 면적이 더 컸다. 베타영역의 분포각도와 최대반경은 녹내장안과 정상안 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

베타영역의 최대반경을 제외한 각 위험인자들의 녹내장안과 정상안의 차이와 Δ MD 및 Δ PSD 간에는 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Table 2).

고 찰

정상안압녹내장의 병태생리가 고안압녹내장과 다른지에 대해서는 많은 논란이 있었다.⁷⁻⁹ 정상안압녹내장의 발생기전으로 기계적 이론(mechanical theory)과 허혈성 이론(ischemic theory) 등이 제시되고 있는데, 기계적 이론은 안압 상승으로 시신경유두 사상판 열공의 뒤틀림이 오고 이로 인한 축삭질류의 차단으로 시신경의 손상이 발생한다는 것으로 압력손상에 대한 감수성 증가로 표현되는 시신경 자체의 국소적인 취약성으로 인해 비록 안압이 정상범위라도 녹내장 변화가

생길 수 있으며, 따라서 정상안압녹내장과 고안압녹내장 사이에는 안압에 대한 개별적인 감수성의 차이가 있을 뿐 근본적인 병인에는 큰 차이가 없다는 것이다.⁸

이를 뒷받침하는 연구결과들은 주로 안압 차이에 따른 시야 손상의 차이를 비교한 것으로 양쪽 눈 안압의 비대칭성에 따라 시야 손상 역시 비대칭성을 보인다는 보고들이다. Cartwright and Anderson¹⁰은 양안 비대칭 안압을 가진 정상안압녹내장 14명 중 12명에서 안압이 더 높은 눈의 녹내장성 유두함몰과 시야결손이 더 크다고 하였다. Crichton et al¹¹ 역시 비슷한 결과를 보고하였으나, 역으로 비대칭 시야 손상이 있는 환자 47명 중 28%인 13명에서만 1 mmHg 이상의 안압 차이를 보였다. Haefliger and Hitchings¹²는 치료력이 없는 정상안압녹내장 환자 60명을 대상으로 안압이 더 높은 눈에서 더 심한 시야결손을 발견하였으나, 이 중 78%는 안압과 시야손상 간에 유의한 상관관계를 보이지 않았고, 따라서 정상안압녹내장은 안압이 질병의 발생과 경과에 영향을 미치는 압력의존기전(pressure-dependent mechanisms)이 작용하는 임상군과 압력비의존기전(pressure-independent mechanisms)이 작용하는 임상군이 별개로 존재한다고 하였다.

본 연구에서 녹내장과 정상안 사이에 통계적으로 유의한 안압의 차이는 없었으며, 녹내장의 안압이 더 높은 경우(38%) 보다 안압이 같거나 오히려 정상안이 더 높은 경우(62%)가 더 많았으며, 녹내장의 안압이 더 높은 경우에서도 그 차이가 1 mmHg 이하인 경우가 72%이며, 안압과 시야손상의 정도를 나타내는 MD 및 PSD 사이에도 유의한 상관관계가 없었다.

중심각막두께 역시 녹내장과 정상안 사이에 유의한 차이를 보이지 않았는데, 중심각막두께는 안압측정에도 영향을 미치는 요인으로 중심각막두께와 압평안압계로 측정된 안압 사이에 정비례의 상관관계가 있다는 것은 잘 알려져 있는 사실이다.¹³ 본 연구에서는 한 사람의 검사자가 한 개인에서 양쪽 눈의 차이를 측정하여 오차를 최대한 줄이고자 하였으며, Ehler and Hansen⁶의 방법으로 중심각막두께에 의한 안압의 측정오류를 보정하였을 때에도 녹내장과 정상안 사이에 역시 유의한 안압의 차이는 없었다. 이러한 결과는 정상안압녹내장의 발생에 미치는 안압의 영향이 제한적임을 시사한다.

또한 대상군의 연령군별 분포를 살펴보면 50대를 최고점으로 하는 정규분포를 이루며, 연령군별 평균 PSD 역시 50대를 정점으로 연령이 증가함에 따라 감소하는 추세를 보였는데, 이는 연령증가에 따른 시야손상의 누적효과(accumulation)가 크지 않음을 시사하

는 것으로, 역시 안압에 의한 영향이 제한적임을 반영한다. 일반적으로 안압에 의한 손상은 녹내장성 변화가 시작되는 임계점을 넘은 순간부터 만성적이고 지속적인 손상을 일으키게 되므로, 고령일수록 질환의 빈도나 손상의 정도가 커지는 한 쪽으로 치우친 분포를 보일 가능성이 있다. 반면에, 안압 이외에 다른 원인에 의한다면, 예를 들어 허혈 손상에 의한다면, 혈류감소와 폐색을 일으킨 부위에 따라 발병초기부터 다양한 손상의 정도가 결정되므로, 시야손상의 정도와 유병기간이나 연령과의 연관성이 상대적으로 적고, 따라서 연령별 시야손상의 분포 역시 불규칙적일 수 있다. 그러나, 본 연구의 연령군별 분포 해석에 있어 그 연구대상이 단안성 녹내장 환자로 대상군의 평균연령이 일반적인 정상안압 녹내장의 경우보다 낮은 경우로 표집되는 선택오류의 가능성이 있으므로 그 결과해석에 제한점이 있다.

시신경유두의 관찰 방법이 발달함에 따라 정량적인 정확성과 측정의 용이성이 더 해지면서 시신경유두크기에 대한 연구들이 활발하게 진행되고 있다. 정상안압녹내장의 시신경유두의 크기에 대해서는 논란이 있는데, 고안압녹내장이나 정상안과의 비교연구에서 정상안압 녹내장의 시신경유두크기가 더 크다는 보고가 있는 반면,¹⁴⁻¹⁶ 이와 상반되게 별 차이가 없다는 보고도 있다.¹⁷⁻¹⁹ 보고자마다 결과가 다른 이유로 시신경유두크기 측정방법의 차이를 들 수 있는데, 이전의 연구들이 주로 시신경유두 입체촬영의 영상분석을 이용했던 반면 본 연구에서는 빠르고, 재현성이 높으며, 3차원 계측치를 알 수 있는 장점으로 최근 임상에서 많이 활용되고 있는 confocal scanning laser ophthalmoscopy인 HRT를 이용하여 시신경유두크기를 정량적으로 평가하였다. 결과 상에서 녹내장과 정상안 사이에 시신경유두크기의 유의한 차이는 없었다. 또한, 시신경유두크기와 시야손상의 정도를 비교했을 때, 시신경유두크기와 MD 및 PSD 사이의 연관성은 없었다. 기존의 연구에서 정상안압녹내장의 시신경유두크기가 더 큰 눈과 더 작은 반대편 눈 사이에 시신경이나 시야 손상의 정도에 유의한 차이가 없었고,^{20,21} 원발개방각녹내장의 경우에도 비슷한 결과가 보고된 바 있다.²²

중심각막두께와 시신경유두크기가 안압 손상에 대한 민감성, 즉 전반적인 눈 속 지지구조의 취약성을 반영하는 압력의존 손상기전과의 연관성을 시사하는 반면, 근시는 압력의존기전과 압력비의존기전이 동시에 작용하는 복합적인 원인인자로 생각된다.^{18,23,24} 본 연구에서는 대상군의 굴절이상도 양안 모두 근시인 경우가 63%로 많았으나, 녹내장과 정상안 사이에 굴절이상의 유의한 차이는 없었고, 녹내장이 정상안 보다 1 디옵터 이상 근시안인 경우 역시 17%에 불과했다. 이

는 근시가 정상안압녹내장의 발생에 관계하나 그 영향이 결정적이지는 않음을 의미한다.

압력비의존기전에 의한 녹내장 손상, 즉 허혈성 이론과 관련성이 보고된 대표적인 안인자로 시신경유두출혈과 유두주위위축을 들 수 있다. 시신경유두출혈은 녹내장의 활동성을 나타내며 녹내장의 진행을 예고하는 나쁜 징후로,^{25,26} 국소적인 망막신경섬유층 결손이나 시신경유두테의 패임과 근접한 위치에 존재한다고 알려져 있다.^{27,28}

또한, 많은 연구에서 시신경유두출혈과 혈관인자 및 정상안압녹내장의 관련성이 보고된 바 있다.²⁸⁻³¹

본 연구에서는 정상안과 비교하였을 때 통계적인 유의성은 없었으나, 3안의 녹내장안에서만 진단 당시에 시신경유두 출혈이 관찰되었다. 일반적으로 시신경유두 출혈이 발생한 후 그 지속시간은 출혈량이나 지혈에 관계하는 안압의 영향, 기타 지혈 및 용혈인자들의 활성화도에 따라 8일에서 12주 정도로 다양한 개인차가 있으며,³² 일시적이라는 성질 때문에 그 발생율이 저평가되는 경향이 있다. 따라서, 이러한 발현기간의 개인차를 고려할 때 시신경유두출혈의 빈도에 차이가 있을 가능성이 있다.

시신경유두주위위축 역시 시신경유두출혈과 마찬가지로 정상안압녹내장 발생의 위험인자이며,³³⁻³⁶ 국소적인 시신경손상 및 시야결손과 위치적인 상호 관련성을 보이며,³⁵⁻³⁷ 손상의 진행을 예측하는 중요한 위험인자로 알려져 있다.³⁸ 안압손상과 관련된 고안압녹내장에 비해 특히 정상안압녹내장에서 베타영역과 녹내장의 상관성이 잘 알려져 있는데,^{39,40} 조직학적으로 시신경유두주위위축의 베타영역은 공막환과 접해 있으면서 망막색소상피가 모두 소실되어 있고, 맥락막이 얇아져 있는 위축부위에 해당하는데,⁴¹ 시신경유두의 사상관 앞쪽 부위의 주된 혈류공급은 특징적인 영역별 분포(sectoral distribution)를 보이는 단후모양체동맥(short posterior ciliary arteries)로 이루어지므로, 시신경유두주위위축으로 인해 생긴 구심성 동맥분지의 소실은 해당하는 시신경유두영역에 허혈성 손상을 일으키기 쉽다.⁴² 형광안저촬영 상 맥락막충만기의 형광이 베타영역에서 발견되지 않았고 시신경유두주위위축부의 망막혈관직경이 감소되어 있다는 보고 역시 베타영역이 해부학적으로 허혈성 손상이 일어나기 쉬운 위치임을 반영한다.^{41,42} 허혈성 손상을 시사하는 또 다른 증거로 시신경유두주위위축이 있는 눈에서 시신경유두출혈이 더 빈번하다는 보고를 들 수 있는데, Law et al⁴³은 4,018명의 녹내장 환자에서 시신경유두 출혈의 발생에 선행하는 시신경유두의 구조적 특징에 관한 연구에서, 유두출혈이 발생한 환자의 79%에서 시신경유두주위위축이

발견되었음을 보고하였고, Ahn et al⁴⁴은 단안성 시신경유두 출혈에 대한 연구에서, 출혈이 발생한 눈의 베타영역이 반대편 눈에 비해 유의하게 더 크다는 사실을 보고하였고, Jonas and Xu²⁸ 역시 정상안압녹내장에서 시신경유두출혈 발생의 형태학적 예측인자로 베타영역의 넓이가 클수록 시신경유두출혈이 호발한다고 하였다.

고안압녹내장과 비교연구에서는 시신경유두주위위축의 면적이 원발개방각녹내장에 비해 정상안압녹내장에서 더 크다는 보고가 있는 반면,⁴⁵ 차이가 없다는 보고도 있다.³⁹ 이러한 상반된 결과 역시 측정도구의 영향을 생각해 볼 수 있는데, 본 연구에서는 HRT를 이용하여 베타영역을 형태학적으로 계측하여 그 정확도를 높이고자 하였으며, HRT를 이용한 베타영역의 측정은 이미 검사자간(Inter-observer), 검사자내(intra-observer) 신뢰도가 뛰어난 것으로 보고된 바 있다.⁴⁶

본 연구에서 녹내장안과 정상안 사이에 베타영역의 넓이가 유의한 차이를 보였고, 시신경유두크기를 고려했을 때에도 동일한 결과를 얻었다. 그러나 결과해석에 있어 베타영역 넓이의 intra-individual, inter-ocular variability에 의한 영향을 고려하여야 하겠다. 정상안에서 개인내 양안간 안인자의 차이를 보고한 population-based study는, 저자들이 아는 한, 보고된바 없다. 일반인구의 개인간비교연구에서 보고된 베타영역의 빈도는 단안성과 양안성이 각각 8.4%, 4.6%였고, 그 크기는 $0.46 \pm 1.82 \text{ mm}^2$ (median, 0.0 mm^2 ; range $0.00-32.85 \text{ mm}^2$) 였다.^{47,48} 이 결과를 고려할 때, 베타영역은 녹내장의 유병여부와 관계없이 정상안에서도 발견되며 이 점은 개인내, 양안간 비교연구의 교란인자로 작용할 수 있다. 또한 본 연구에서 나타난 베타영역의 양안 면적 차이가 일반인구의 변이성을 나타내는 표준편차의 약 0.12배에 해당하는 작은 차이이므로, 통계적으로는 유의한 결과이나 임상적으로는 유의하지 않다는 제한점이 있다. 따라서 정상안의 개인내 양안간 차이에 대한 추후의 연구 결과를 참고해야 할 것으로 생각한다.

요약하면, 압력손상과 연관성을 시사하는 안압, 각막두께, 시신경유두크기, 근시 등에서는 정상안과 녹내장안의 차이가 없는 반면, 허혈에 의한 시신경 손상의 관련성이 보고된 시신경유두출혈, 베타영역에서만 양안의 비대칭적 소견이 발견되었다. 이는 정상안압녹내장의 발생에 시신경유두 허혈이 중요한 역할을 담당한다는 것을 시사한다. Daugeliene et al⁴⁹은 최소 5년 이상의 경과관찰이 이루어진 47명의 정상안압녹내장 환자를 대상으로 하여 시야손상의 진행에 영향을 미치는 인자에 대해 조사하였는데, 성별, 나이, 최초시야검사의

MD 값, 평균 안압, 최고 안압, 안압의 일중변동, 시신경유두 출혈, 시신경유두주위위축, calcium channel blockers의 사용 등에 대한 분석 결과, 베타영역, 시신경유두 출혈, calcium channel blockers의 미사용 등 안압과 독립적인 인자들만이 정상안압녹내장 진행과 유의한 상관관계를 보인다고 하였다. 이상의 인자들은 시신경유두의 혈류공급의 감소와 관계된 인자들로 본 연구와 동일한 결과를 보이고 있다.

정상안압녹내장에 대한 연구들의 결과를 해석함에 있어서의 난점은 서로 상반된 결과의 보고가 많다는 점이다. 그 원인으로 대상군 설정에 있어서의 선택오류와 측정오류의 가능성을 생각해 볼 수 있는데, 본 연구는 단안성 정상안압녹내장환자에서 시야손상이 없는 동일인의 정상안을 대조군으로 한 개인내 비교연구(intra-individual comparison)로서, 개인간 비교(inter-individual comparison)에서 생길 수 있는 선택오류(selection bias)를 최소화하고 전신적인 인자에 의한 교란의 영향을 최대한 배제하며, 또한 HRT를 이용하여 기존의 연구방법에서 생길 수 있던 측정오차를 최소한으로 하였다는 장점이 있다.

정상안압녹내장 연구들의 불일치에 대한 다른 원인으로 정상안압녹내장이 하나의 발병원인에 의한 단일한 질환이 아니라, 여러 가지 발병기전이 섞여있는 복합적인 질환군일 것이라는 점을 생각해 볼 수 있다. 이는 정상안압녹내장의 치료에 있어서 원인인자에 따른 복합적인 접근을 통해, 압력손상관련 요소가 큰 경우에는 안압하강을, 허혈손상관련 요소가 큰 경우에는 전신혈류개선과 신경보호를 치료목표로 하는 개별화된 치료가 필요하다는 것을 의미한다. 특히, 이러한 압력손상 관련녹내장(Pressure related glaucoma; PRG)과 압력손상 비관련녹내장(Pressure unrelated glaucoma; PUG)의 구분에 있어 압력비의존기전인 허혈성 손상을 시사하는 시신경유두출혈의 유무와 시신경유두주위위축의 베타영역의 넓이 등이 유용한 임상적 지표로 활용될 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점으로 몇 가지를 들 수 있다. 먼저, 본 연구의 정상안, 즉 반대편 눈에 이미 정상안압녹내장이 발생한 비녹내장안으로서의 정상안과 양안 모두 정상인 일반적인 정상안 사이에는 차이점이 있다는 점이다. 본 연구는 기존에 보고된 위험인자들이 단안시야장애를 보이는 정상안압녹내장에서 양안간 차이를 보이는지에 대한 것으로, 그 기술적인 특징(descriptive nature)으로 인해 연구결과를 정상안압녹내장의 일반적인 발생위험인자에 대한 경우로 확대할 수는 없다. 이러한 제한점을 극복하기 위해서는 양안이 모두 정상인 경우를 대조군으로 하여, 비대칭 시야 장애를 보이

는 양안 정상안압녹내장에 대한 추가적인 연구가 유용할 것으로 생각된다.

두번째로, 결과에서 제시된 안인자별 양안의 차이(Δ parameter=parameter of glaucomatous eye - parameter of normal VF eye)는 평균적으로 Δ parameter의 SD의 27%에 해당할 정도로 비교적 미세한 차이를 보였는데, 이러한 미세한 차이를 검출하기에는 본 연구의 검정력이 낮다는 점(power=0.41)을 들 수 있다. 이는 양안 간 통계적 차이가 없는 안인들이 실제로는 유의한 차이를 가질 확률, 즉 제2종 오류를 범할 가능성이 높다는 것으로 해석할 수 있다. 따라서 추후 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

아울러 진단 당시의 소견을 대상으로 한 단면연구라는 것 또한 제한점으로, 향후 좀 더 장기적인 추적관찰을 통해 녹내장안 및 비녹내장안에서 정상안압녹내장의 진행과 발생에 대해 평가하는 종단적 연구가 추가적으로 필요하겠다.

참고문헌

- 1) Shields MB. Textbook of glaucoma, 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:197-207.
- 2) von Graefe A. Über die Iridectomy bei Galucom und über den glaucomatösen Prozess. Albrecht von Graefes Arch Ophthalmol 1857;3:456-650.
- 3) Drance S, Anderson DR, Schulzer M. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol 2001;131:699-708.
- 4) Jun JY, Hwang JH, Park HJ, Uhm KB. Accuracy of optic disc parameters obtained by the Heidelberg Retina Tomograph in the diagnosis of glaucoma. J Korean Ophthalmol Soc 2004;45:1503-14.
- 5) Jonas JB. Clinical implications of peripapillary atrophy in glaucoma. Curr Opin Ophthalmol 2005;16:84-8.
- 6) Ehlers N, Hansen FK. Central corneal thickness in low-tension glaucoma. Acta Ophthalmol 1974;52:740-6.
- 7) Caprioli J, Spaeth GL. Comparison of the optic nerve head in high- and low-tension glaucoma. Arch Ophthalmol 1985;103:1145-9.
- 8) Caprioli J, Spaeth GL. Comparison of visual field defects in the low-tension glaucomas with those in the high-tension glaucomas. Am J Ophthalmol 1984;97:730-7.
- 9) Levene RZ. Low tension glaucoma: a critical review and new material. Surv Ophthalmol 1980;24:621-64.
- 10) Cartwright MJ, Anderson DR. Correlation of asymmetric damage with asymmetric intraocular pressure in normal-tension glaucoma (low-tension glaucoma). Arch Ophthalmol 1988;106:898-900.
- 11) Crichton A, Drance SM, Douglas GR, Schulzer M. Unequal

- intraocular pressure and its relation to asymmetric visual field defects in low-tension glaucoma. *Ophthalmology* 1989;96:1312-4.
- 12) Haeffliger IO, Hitchings RA. Relationship between asymmetry of visual field defects and intraocular pressure difference in an untreated normal (low) tension glaucoma population. *Acta Ophthalmol* 1990;68:564-7.
- 13) Shah S, Chatterjee A, Mathai M, et al. Relationship between corneal thickness and measured intraocular pressure in a general ophthalmology clinic. *Ophthalmology* 1999;106:2154-60.
- 14) Tuulonen A, Airaksinen PJ. Optic disc size in exfoliative, primary open angle, and low-tension glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1992;110:211-3.
- 15) Yang JG, Park KH. A comparison of optic nerve head topography in primary open-angle glaucoma and normal-tension glaucoma in Korean. *Korean J Ophthalmol* 1997;11:79-83.
- 16) Eid TE, Spaeth GL, Moster MR, Augsburger JJ. Quantitative differences between the optic nerve head and peripapillary retina in low-tension and high-tension primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1997;124:805-13.
- 17) Yamagami J, Araie M, Shirato S. A comparative study of optic nerve head in low- and high-tension glaucomas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992;230:446-50.
- 18) Park HJ, Choi BG. The quantitative evaluation of optic nerve head of normal tension glaucoma. *J Korean Ophthalmol Soc* 2000;41:1203-9.
- 19) Iester M, Mikelberg FS. Optic nerve head morphologic characteristics in high-tension and normal-tension glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1010-3.
- 20) Jonas JB, Sturmer J, Papastathopoulos KI, et al. Optic disc size and optic nerve damage in normal pressure glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1995;79:1102-5.
- 21) Tomita G, Nyman K, Raitta C, Kawamura M. Interocular asymmetry of optic disc size and its relevance to visual field loss in normal-tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;232:290-6.
- 22) Jonas JB, Fernandez MC, Naumann GO. Correlation of the optic disc size to glaucoma susceptibility. *Ophthalmology* 1991;98:675-80.
- 23) Klein BE, Klein R, Linton KL. Intraocular pressure in an American community. The Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2224-8.
- 24) Jonas JB, Berenshtein E, Holbach L. Lamina cribrosa thickness and spatial relationships between intraocular space and cerebrospinal fluid space in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2660-5.
- 25) Siegnier SW, Netland PA. Optic disc hemorrhages and progression of glaucoma. *Ophthalmology* 1996;103:1014-24.
- 26) Rasker MT, van den Enden A, Bakker D, Hoyng PF. Deterioration of visual fields in patients with glaucoma with and without optic disc hemorrhages. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1257-62.
- 27) Airaksinen PJ, Tuulonen A. Early glaucoma changes in patients with and without an optic disc haemorrhage. *Acta Ophthalmol* 1984;62:197-202.
- 28) Jonas JB, Xu L. Optic disk hemorrhages in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1994;118:1-8.
- 29) Miyake T, Sawada A, Yamamoto T, et al. Incidence of disc hemorrhages in open-angle glaucoma before and after trabeculectomy. *J Glaucoma* 2006;15:164-71.
- 30) Healey PR, Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Optic disc hemorrhages in a population with and without signs of glaucoma. *Ophthalmology* 1998;105:216-23.
- 31) Kitazawa Y, Shirato S, Yamamoto T. Optic disc hemorrhage in low-tension glaucoma. *Ophthalmology* 1986;93:853-7.
- 32) Heijl A. Frequent disc photography and computerized perimetry in eyes with optic disc haemorrhage. A pilot study. *Acta Ophthalmol* 1986;64:274-81.
- 33) Derick RJ, Pasquale LR, Pease ME, Quigley HA. A clinical study of peripapillary crescents of the optic disc in chronic experimental glaucoma in monkey eyes. *Arch Ophthalmol* 1994;112:846-50.
- 34) Buus DR, Anderson DR. Peripapillary crescents and halos in normal-tension glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology* 1989;96:16-9.
- 35) Jonas JB, Fernandez MC, Naumann GO. Glaucomatous parapapillary atrophy. Occurrence and correlations. *Arch Ophthalmol* 1992;110:214-22.
- 36) Park KH, Tomita G, Liou SY, Kitazawa Y. Correlation between peripapillary atrophy and optic nerve damage in normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 1996;103:1899-906.
- 37) Jonas JB, Naumann GO. Parapapillary chorioretinal atrophy in normal and glaucoma eyes. II. Correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:919-26.
- 38) Araie M, Sekine M, Suzuki Y, Koseki N. Factors contributing to the progression of visual field damage in eyes with normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 1994;101:1440-4.
- 39) Jonas JB, Xu L. Parapapillary chorioretinal atrophy in normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1993;115:501-5.
- 40) Puska P, Harju M, Liebkind R. Peripapillary atrophy in the unilateral exfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242:301-5.
- 41) Fantes FE, Anderson DR. Clinical histologic correlation of human peripapillary anatomy. *Ophthalmology* 1989;96:20-5.
- 42) Hayreh SS. The 1994 Von Sallman Lecture. The optic nerve head circulation in health and disease. *Exp Eye Res* 1995;61:259-72.
- 43) Law SK, Choe R, Caprioli J. Optic disk characteristics before the occurrence of disk hemorrhage in glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* 2001;132:411-3.
- 44) Ahn JK, Kang JH, Park KH. Correlation between a disc hemorrhage and peripapillary atrophy in glaucoma patients with a unilateral disc hemorrhage. *J Glaucoma* 2004;13:9-14.
- 45) Tezel G, Kass MA, Kolker AE, Wax MB. Comparative optic disc analysis in normal pressure glaucoma, primary open-angle glaucoma, and ocular hypertension. *Ophthalmology* 1996;103:2105-13.

- 46) Kono Y, Jonas JB, Zangwill L, et al. Agreement of measurement of parapapillary atrophy with confocal scanning laser ophthalmoscopy and planimetry of photographs. *J Glaucoma* 1999;8:105-10.
- 47) Wang Y, Xu L, Zhang L, et al. Peripapillary atrophy in elderly Chinese in rural and urban Beijing. *Eye* 2006.
- 48) Ramrattan RS, Wolfs RC, Jonas JB, et al. Determinants of optic disc characteristics in a general population: The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1999;106:1588-96.
- 49) Daugeliene L, Yamamoto T, Kitazawa Y. Risk factors for visual field damage progression in normal-tension glaucoma eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237:105-8.

=ABSTRACT=

Intra-individual, Inter-ocular Comparison In Normal Tension Glaucoma with Unilateral Field Loss

Dong Hoon Lee, M.D., Changwon Kee, M.D.,Ph.D.

Department of Ophthalmology, Samsung Medical Center, College of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

Purpose: To investigate whether there are differences in ocular risk factors reportedly associated with the development of normal tension glaucoma (NTG) between glaucomatous eyes and normal visual field (VF) eyes of monocular NTG patients.

Methods: Thirty-six patients who had NTG in one eye and normal RNFL and VF in the fellow eye were included in this hospital-based cross-sectional retrospective survey. We analyzed the difference between glaucomatous eyes and normal VF eyes according to an intra-individual, inter-ocular comparison of ocular parameters, including intraocular pressures (IOP), central corneal thickness (CCT), optic disc size, myopia, optic disc hemorrhage, and zone β of peripapillary atrophy. Measurements of optic disc size and area and the angular and radial extent of zone β were obtained using a Heidelberg Retina Tomograph. We also evaluated the correlation of each parameter with mean deviation (MD) and pattern standard deviation (PSD).

Results: There were no inter-ocular differences of IOP, CCT, optic disc size, or myopia ($n=36$). Optic disc hemorrhage was found in only three glaucomatous eyes. The area of zone β was greater in glaucomatous eyes than in normal VF eyes ($p=0.003$). No parameters were correlated with MD or PSD.

Conclusions: Except for optic disc hemorrhage and zone β area, all other parameters showed no inter-ocular differences. The asymmetry of disc hemorrhage and zone β area in monocular NTG patients implies that optic disc ischemia might play a role in the pathogenesis of NTG.

J Korean Ophthalmol Soc 49(1):125-134, 2008

Key Words: Ischemia, Normal tension glaucoma, Optic disc hemorrhage, Zone β

Address reprint requests to **Changwon Kee, M.D. Ph.D.**

Department of Ophthalmology, Samsung Medical Center, School of Medicine, Sungkyunkwan University

#50 Ilwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel: 82-2-3410-3564, Fax: 82-2-3410-0074, E-mail: cwkee@smc.samsung.co.kr