

황반원공과 당뇨황반부종에서 술 중 제거한 내경계막의 미세구조

구기홍¹ · 이지은^{1,2} · 최희영^{1,2} · 엄부섭^{1,2}

부산대학교 의학전문대학원 안과학교실¹, 부산대학교 의학연구소²

목적: 황반원공과 당뇨황반부종에서 내경계막 제거에 따른 망막손상에 대해 알아보았다.

대상과 방법: 황반원공 45안, 당뇨황반부종 35안에서 유리체절제술과 내경계막 제거를 시행하였다. 투과전자현미경으로 내경계막 망막면의 미세구조를 관찰하여 망막조직 손상 정도를 조사하였으며, 막 제거 시의 염색, 출혈 및 망막손상 여부와의 연관성을 알아보았다.

결과: 당뇨황반부종($3.13 \pm 1.12 \mu\text{m}$)의 내경계막은 황반원공($2.41 \pm 0.77 \mu\text{m}$)에 비해 두꺼웠으며($p=0.002$), 두 질환 모두 망막쪽 면에서 세포성분이 관찰되었다. 내경계막 벗김 시 망막표면에 출혈이 동반된 경우는 당뇨황반부종(22.9%)에 비해 황반원공(46.7%)에서 많았으며($p=0.028$), 벗김에 따른 미세 망막손상은 황반원공(48.9%)과 당뇨황반부종(45.7%) 모두에서 관찰되었고 질환에 따른 빈도 차이를 보이지는 않았다($p=0.78$). 전체적으로 내경계막 제거 시 망막표면의 출혈이 있었던 경우(62.1%)가 없었던 경우(39.2%)에 비해 망막손상이 많았다 ($p=0.049$).

결론: 내경계막 제거 시 망막의 미세한 손상을 유발할 가능성이 있으므로 신중한 접근이 필요할 것으로 생각된다.

(대한안과학회지 2010;51(1):42-48)

내경계막은 광학적으로 망막의 가장 내측에 위치한 단층의 무구조층으로 망막과 유리체 사이의 경계부이다. 황반원공수술에서 내경계막 제거가 전후 및 접선방향의 견인을 제거하여 원공 폐쇄율을 증가시키므로 시력개선에 효과적인 술기로 널리 알려져 있다.¹ 당뇨병에서 망막증의 정도에 비례하여 내경계막이 두꺼워지며, 두꺼워진 내경계막은 혈관내피증식인자, 최종당화산물의 침착이 보인다는 보고가 있어 당뇨황반부종 발생에도 관여할 것으로 생각되어, 광응고치료에 반응하지 않는 미만성 당뇨황반부종 증례나 뒤유리체박리를 만들어도 황반부종이 만성적으로 지속되는 증례 등에서 내경계막 제거가 효과적이라고 하였다.²⁻⁵ 내경계막 제거 시 완전한 뒤유리체박리도 만들어지므로 황반원공 및 당뇨황반부종의 견인을 해소 할 수 있고 잔존 유리체 피질이나, 내경계막위에 증식하는 신경교세포 등의 망막앞막도 동시에 확실하게 제거되는 이점이 있어 현재 효과적인 수술법으로 간주되고 있다.

그러나 내경계막의 제거여부는 아직 논쟁의 여지가 많다. 내경계막은 필러세포의 기저막이므로 생리적인 막을 기계적으로 제거함으로써 일어날 수 있는 망막기능 장애 여부가 밝혀져야 한다. 내경계막 분리시 질환에 따라서 수술 중 분리가 쉽지 않는 경우를 종종 경험하게 된다. 황반원공수술 시에는 비교적 쉽게 내경계막이 분리되나 당뇨망막병증에서는 쉽지 않다. 또한 내경계막 분리시 미세한 출혈을 보이는 경우도 종종 경험하게 되어 망막손상을 우려하게 된다. 막제거를 위해 사용하는 indocyanine green (ICG)의 망막독성의 부작용, 내경계막의 제거에 의한 장기적인 시력예후 등 불명확한 점도 많이 있어 해부학적수술 성공률의 개선에도 불구하고 내경계막 제거에 관하여서는 의견이 갈려있다.

저자들은 내경계막의 제거수술을 시행한 황반원공과 당뇨황반부종에서 내경계막의 두께와 형태학적 차이, 내경계막 제거 시에 망막의 손상정도, 출혈 발생과 망막손상과의 관련성, ICG 염색을 하여 제거한 경우 손상에 미치는 영향 등, 수술 시의 소견과 조직 소견과의 연관성을 조사하여 보았다.

■ 접 수 일: 2009년 1월 13일 ■ 심사통과일: 2009년 9월 22일

■ 책임저자 엄 부 섭

부산시 서구 아미동 1-10
부산대학교병원 안과
Tel: 051-240-7321, Fax: 051-242-7341
E-mail: bsoum@pusan.ac.kr

* 이 논문은 부산대학교 의학연구소 연구비(2002-9)에 의하여 연구되었음.

대상과 방법

황반원공 45명 및 당뇨황반부종 35명의 수술에서 내경계막 벗김을 시행하여 조직을 얻었으며, 술 중 염색 및 출

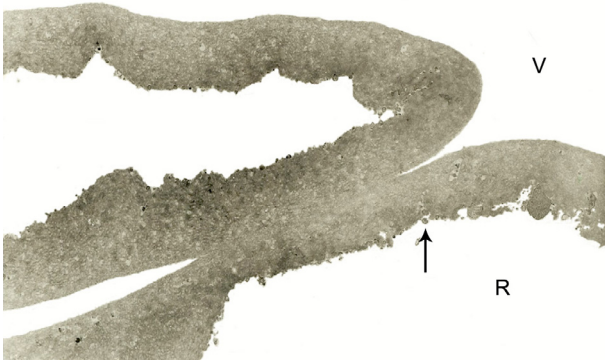


Figure 1. Transmission electron microscopic findings of the internal limiting membrane (ILM) removed during macular hole surgery. Only a few very tiny cellular fragments (arrow) are observed on the retinal side (R) of the ILM. The vitreous side (V) shows a very smooth surface. ($\times 3,000$)

혈여부 등과 수술 후 망막면과 접하는 내경계막의 미세구조의 변화를 관찰하여 망막조직 손상 정도에 대해서 조사하였다.

통상적인 유리체수술로 뒤유리체박리를 만든 다음 triamcinolone acetonide를 도포하거나 ICG로 염색하여 내경계막을 잘 보이도록 하였다. 내경계막을 바로 유리체 집게로 잡거나, 끝을 굽힌 주사기 바늘로 절개하여 내경계막의 판을 만들고 그 끝을 집게로 잡은 다음 신중하게 중심와를 축으로 원을 그리며 서서히 벗김을 진행하여 내경계막을 제거하였다. 내경계막을 벗긴 범위는 황반중심에서 2~3 유두경 정도로 하였고, 낭포부종이 심하거나 원공직경이 큰 경우에는 혈관궁까지 후극부망막에 넓게 제거하였다. 벗기는 도중 발생한 망막출혈을 조사하여 기록하였다. 황반원공의 경우에는 최후에 유리체강 내의 액공기치환을 하고 20% SF6 가스로 유리체강을 완전히 치환하여 수술을 종료하였으며, 수술 직후부터 10일간 엎드린 자세를 취하게 하였다. 당뇨황반부종은 액가스치환과 술 후 엎드린 자세는 실시하지 않았다. 초기에는 0.125% ICG로 내경계막을 염색하여 제거하였으나 나중에는 triamcinolone acetonide를 주로 이용하였다. ICG는 황반부위에 주입 후 곧 제거하였다.

내경계막은 매우 얇고 투명하며, 한번에 광범위하게 얻지 못할 경우가 있고, 보통의 현미경 형태관찰용의 시료 작성 중에 잃어버릴 경우가 많으므로, 본 연구에서는 술 중 ICG로 염색하여 제거하지 않은 경우에는 내경계막을 채취한 직후 슬라이드 글라스 위의 ICG로 염색하여 조직고정 중의 분실을 방지하였다. 수술 중 채취한 조직은 2% glutar

Table 1. Demographic data

Macular hole	
Age (yrs)	63.3 (19~85)
Sex (M/F)	14/31
Stage 2	8
Stage 3	13
Stage 4	24
Diabetic macular edema	
Age (yrs)	61.5 (50~75)
Sex (M/F)	19/16
DM Duration (yrs)	13.8 (± 7.6)
Type 1/Type 2	0/35
NPDR/PDR	4/31

aldehyde로 고정하고, osmium에 후고정한 후 ethanol 계열로 탈수, epon에 포매하였다. 초박절편을 작성하고, uranyl acetate와 lead citrate로 2중 염색 후 투과전자현미경으로 관찰하였다. 투과전자현미경 소견은 내경계막의 망막쪽에 붙어있는 세포성분의 유무와 개수를 조사하여 망막손상의 정도를 평가하였다. 유리체측에 부착된 막이나 섬유, 세포에 관한 관찰은 본 연구에서는 제외하였다. 내경계막의 두께는 표본에 따라서, 또 표본의 관찰부위에 따라 약간의 차이가 있으므로, 조직의 대표적인 두께를 보이는 부위 중 세 곳을 재어 평균하여 산출하였다.

두 질환에서 내경계막 두께에 유의한 차이를 보이는지 independent-samples *t*-test를 시행하여 알아보았으며, 질환에 따라 내경계막 제거 시 망막손상 및 출혈의 발생에 차이를 보이는지, ICG의 사용에 따라 망막손상의 차이를 보이는지 chi-square test를 이용하여 유의성을 알아보았다.

결 과

황반원공은 45명 중 남자 14명, 여자 31명, 당뇨황반부종은 35명 중 남자 19명, 여자 16명이었다. 연령평균은 황반원공이 63.3세(19~85세), 당뇨황반부종은 61.5세(50~75세)였다. 황반원공의 병기는 2기 8명, 3기 13명, 4기 24명이었고, 당뇨 이환기간은 평균 13.8년(18개월~30년)이었다(Table 1). 당뇨황반부종 환자 중에서 범망막 광응고 치료를 받은 경우는 26명, 황반 광응고를 받은 경우는 13명이었다. 황반부종 진단 후 수술까지의 기간은 평균 14.2개월(1~84개월)이었다. 모든 환자에서 과거에 유리체 수술을 받았던 경우는 9명이었다.

황반원공에 비해 당뇨망막병증 환자에서 내경계막의 유착이 전반적으로 더 강해서 벗김 시 망막일부가 당기는 느낌이 강하여 제거가 상대적으로 쉽지 않았고, 때로는 내경계막이 부분적으로 강하게 부착되어 있었다. 따라서 황반원

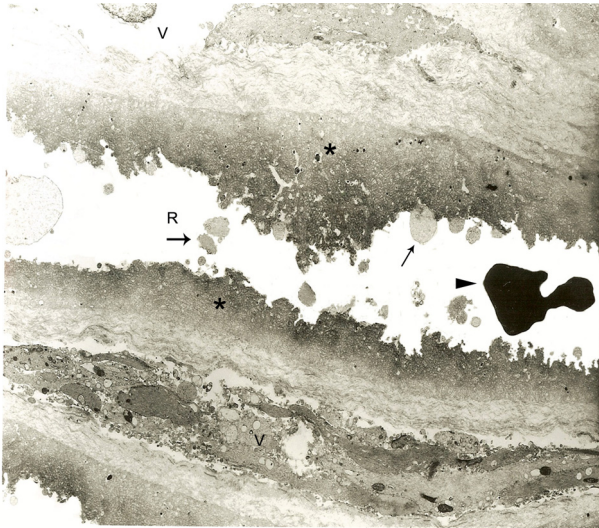


Figure. 2. Many cellular debris of Müller cells (arrow) are adherent to the retinal surface (R) of the internal limiting membrane (asterisk) in diabetic macular edema. A red blood cell is visible. (arrowhead). Collagen and cellular elements cover the vitreous side (V) of the internal limiting membrane (×3,000).

공에서 내경계막은 대부분 한 개의 막으로 제거가 가능하였으나, 당뇨황반부종에서는 벗김 중 찢어져 여러 개의 조각으로 제거되는 경우가 많았다. 내경계막 벗김 중 종종 망막에 점상출혈이 발생하였으나, 내경계막 벗김 조작에 기인하는 중대한 술 중 합병증은 없었다.

술 중 얻은 시료 중 관찰 가능한 모든 표본에서 내경계막이 관찰되었다. 모든 표본의 내경계막 조직의 망막 측에 미세한 세포성분이 발견되었다. 내경계막은 광학현미경 소견상 전형적으로 꾸불꾸불하게 주름져 배열되며 전자현미경 소견상 균일하고 무구조의 세포성분을 포함하지 않는 막으로서, 황반원공 및 당뇨황반부종의 내경계막은 정상 내경계막과 비교하여 형태학적으로 명백한 차이를 보이지는 않았다(Fig. 1). 내경계막의 유리체측은 비교적 평활한 면을 보이며 섬유성 조직이나 세포가 내경계막과 접촉하고 있는 경우도 있었으며, 때로는 망막앞막과 접촉하고 있었다. 이들 세포는 fibrous astrocyte, 근섬유모세포, 섬유모세포, 대식세포 등이 한 개의 세포로 존재하거나 한층 또는 여러 층을 형성하고 있었다(Fig. 2). 내경계막의 망막측 단면은 울퉁불퉁한 요철이 있고, 곳곳에 전자밀도가 높은 밀리세포의 단편 조각이 부착되어 있었고 (Fig. 2), 간혹 큰 세포조각도 관찰되었으며 당뇨망막의 내경계막은 망막 측의 요철 부위가 돌기처럼 나온 경우도 보였다(Fig. 3). 적혈구가 관찰된 조직도 2눈에서 있었다(Fig. 2). 당뇨 환자에서 내경계막이 찢어진 곳도 보였다(Fig. 4).

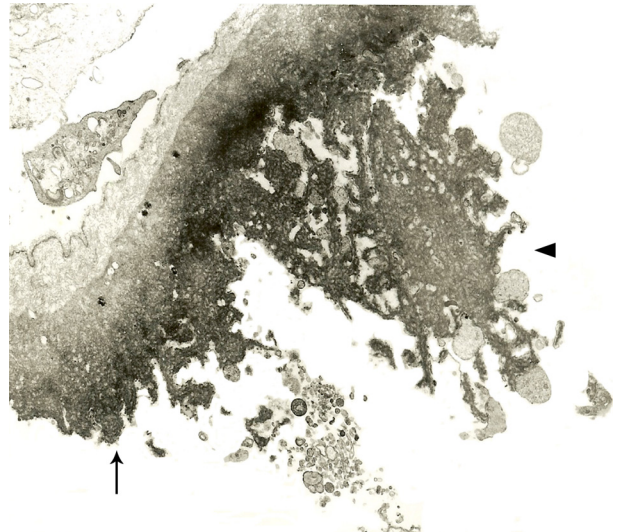


Figure 3. Stretching forces split adjacent retinal structures (arrow) during the peeling of ILM in diabetic macular edema. The plasma membrane of Müller cells and other undetermined large cellular fragments (arrowhead) are adherent to the retinal surface of the ILM (×5,000).

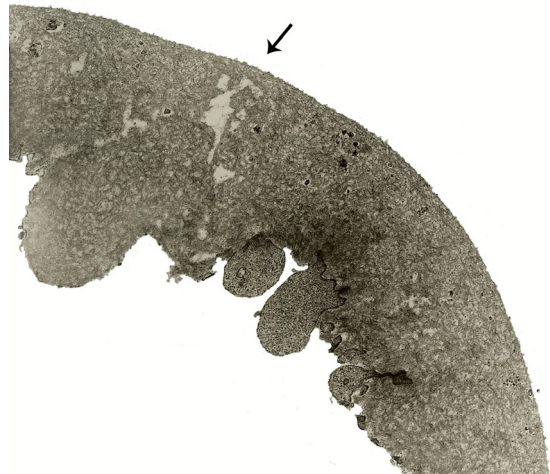


Figure 4. Partial tear of the internal limiting membrane (arrow) is seen in diabetic macular edema (×6,000).

황반원공에서 내경계막의 두께는 $2.41 \pm 0.77 \mu\text{m}$, 당뇨황반부종에서의 두께는 $3.13 \pm 1.12 \mu\text{m}$ 로 당뇨황반부종 환자에서 내경계막이 유의하게 두꺼웠다($p=0.002$, Table 2).

3,000배 확대한 시야에서 내경계막의 망막측에 형태가 인지되는 작은 세포조각이 다섯 개 이상 보이거나, 내경계막 두께의 1/3 이상 크기의 세포조각이 두 개 이상 보이면 미세 망막 손상이 있는 것으로 간주하였다(Fig. 2). 황반원공에서 망막손상이 있는 경우는 45안 중 22안 (48.9%), 당뇨황반부종 환자에서는 35안 중 16안(45.7%)에서 관찰되

었으며, 질환에 따른 망막손상의 빈도에 차이를 보이지는 않았다($p=0.78$, Table 2).

황반원공은 45안 중 21안(46.7%)에서 내경계막 제거도 중 출혈이 보였고, 24안은 출혈이 없었다. 출혈한 21안 중 12안에서 망막손상이 있었다. 당뇨황반부종 환자는 35안 중 8안(22.9%)에서 출혈을 보였으며, 그 중 6안에서 망막손상이 있었다. 내경계막 제거 시 망막표면에서 출혈이 있었던 빈도는 황반원공수술에서 유의하게 높았다($p=0.028$, Table 2). 황반원공과 당뇨황반부종 모두 합쳐 출혈이 있었던 29안 중 18안(62.1%)에서, 출혈이 없었던 51안 중 20안(39.2%)에서 망막손상이 있어, 출혈이 있었던 경우에서 망막손상의 비율이 유의하게 높았다($p=0.049$, Table 3).

술 중 ICG로 내경계막을 염색하고 제거한 경우는 황반원공에서 12안 중 5안에서, 당뇨황반부종에서는 6안 중 4안에서 망막손상을 보여 총 18안 중 9안(50%)에서 망막손상을 보였으며, 술 중 ICG 염색을 시행하지 않은 62안 중 29안(46.8%)이 망막손상을 보여 술 중 ICG의 사용 유무는 망막손상에 유의한 차이를 나타내지 않았다($p=0.81$).

고 찰

황반원공이나 난치성 당뇨황반부종에서 유리체수술 중 내경계막을 제거하여 치료효과를 얻을 수 있다. 황반원공에서 전후 및 접선방향의 견인력이 원공형성의 중요한 기전으로 밝혀지고 있으며 후유리체막과 수축견인을 일으키는 세포성분을 포함하고 있는 망막앞면의 막 뿐 아니라, 내경계막 자체가 원공수술 후의 망막의 신전성을 방해하고, 황반중심와의 정상적인 함몰형태의 재구축을 방해할 수 있으므로 내경계막 제거가 이러한 문제를 해결할 수 있을 것으로 생각된다.⁶ 광응고 등의 치료에 반응하지 않는 미만성

당뇨황반부종이나, 큰 낭포를 가진 황반부종, 후유리체박리를 만들어도 황반부종이 만성화되는 등 당뇨황반부종에서 내경계막을 제거하는데, 내경계막 벗김의 효과로 완전한 뒤유리체박리를 만들게 되므로 견인제거 뿐만 아니라 잔존 유리체피질, 내경계막 위로 증식하여 있는 신경교세포의 제거가 가능해지고, 유리체에서 망막 내로 산소투과성이 항진되어 망막 내 산소분압 상승에 의해 혈관내피세포증식인자의 억제와 혈관수축으로 혈관누출이 감소되어 부종이 경감된다고 생각된다.⁷ Matsunaga et al³은 내경계막이 망막과 유리체 사이의 물질이동의 관문의 역할을 담당하며, 당뇨 환자에서 비후된 기저막에 의해 저하된 관문기능의 내경계막을 제거함으로써 당뇨황반부종의 당뇨 내 액체성분이나 망막 내의 혈관내피증식인자, 사이토카인, chemical mediator가 유리체강으로 확산이 용이해져 그 결과 당뇨황반부종의 흡수가 촉진될 가능성을 제시하였다.

내경계막의 제거에 의한 장기적 예후, 술 중 사용하는 ICG의 망막독성의 부작용 등 불명확한 점도 많이 있어 내경계막 제거에 관해서는 의견이 갈려있다. 또한 명확한 유리체견인이 없는 경우에는 뒤유리체박리 만으로도 내경계막을 제거한 증례와 비교하여 원공폐쇄 및 부종개선에 의한 시력개선이 차이가 없다는 보고도 많으므로 모든 환자에서 내경계막제거가 필요하다는데 동의하기는 어렵다.^{8,9}

내경계막은 광학현미경으로 보면 망막의 가장 내측에 보이는 1층의 무세포 구조물이다. 전자현미경검사에서 볼 때, 망막의 기저막으로 4형 교원섬유가 라미닌이나 프로테오글리칸 등, 다른 세포 외 기질과 망상구조를 만들어, 그것이 층상으로 겹쳐져 형성되어 있다. 면역조직화학적으로는 4형 교원섬유이며 라미닌, 파이프록틴 등이 증명되어 있다. 내경계막은 망막열공 형성에 대한 방어기전으로 작용한다.

황반원공 및 당뇨황반부종의 유리체수술 시에 채취한 내

Table 2. Mean ILM thickness, frequency of relative retinal damages and retinal hemorrhages in two groups

	Macular hole (n=45)	Diabetic macular edema (n=35)	p-value
ILM thickness (μ m)	2.41 \pm 0.77	3.13 \pm 1.12	0.002*
Retinal damage	22 (48.9)	16 (45.7)	0.78†
Retinal hemorrhage	21 (46.7)	8 (22.9)	0.028†

No. of eyes/Total numbers (%); * Independent-samples T test; † Pearson chi-square test.

Table 3. Association of retinal damage with development of retinal hemorrhage during ILM peeling

	Macular hole (n=45)		Diabetic macular edema (n=35)		Total (n=80)	
	HM [‡] (+)	HM (-)	HM (+)	HM (-)	HM (+)	HM (-)
DMG [‡] (+)	12 (57.1)	10 (41.7)	6 (75.0)	10 (37.0)	18 (62.1)	20 (39.2)
DMG (-)	9 (42.9)	14 (58.3)	2 (25.0)	17 (63.0)	11 (37.9)	31 (60.8)
Total	21 (46.7)	24 (53.3)	8 (22.6)	24 (77.4)	29 (36.3)	51 (63.7)
p-value	0.30‡		0.11§		0.049‡	

* HM=retinal hemorrhage; † DMG=retinal damage; ‡ Pearson chi-square test; § Fisher's exact test.

경계막의 구조는 정상의 내경계막과 비교하여 명백한 차이는 보이지 않았고, 공통적으로 유리체측은 매끄러운 면을 보였다. 내경계막의 유리체면에 부착된 섬유나 세포는 수축요소를 가진 근섬유모세포나 섬유세포 같은 세포로 구성되어, 막을 형성하기도 하며 이 망막앞막의 존재위치 및 그 정도에 따라 다양한 정도의 막의 수축이나 견인을 일으킬 수 있다. 이번 연구에서는 내경계막의 유리체면에서의 소견은 제외하였다. 그러나 두 질환 모두에서 내경계막의 유리체면에 섬유, 세포성분이 접착되어 있어 황반원공 및 황반부종의 병인에 관여할 것으로 생각되었다. 내경계막 망막측의 면은 모든 조직에서 요철이 있고, 곳곳에 필러세포의 단서인 핵이 없는 세포성분이 부착되어 있었다.

내경계막의 두께는 망막의 부위에 따라 차이를 보여 후극부는 주변부의 10배 이상 두꺼우나 중심와는 내경계막이 매우 얇다. 내경계막의 두께는 정상안에서는 $2.5\ \mu\text{m}$ 전후이며 Matsunaga et al³은 당뇨망막병증에서 얻은 내경계막의 두께가 비당뇨안에 비해 더 두꺼웠다고 보고하였다. 당뇨망막병증에서 내경계막이 더 두꺼운 것은 프로테오글리칸, 라미닌, 파이브로넥틴, 교원섬유 같은 여러 가지 세포외 기질들의 축적이 증가되어 병적으로 비후되는 것으로, 이는 망막중의 정도에 비례하여 더 두꺼워지며, 비후된 내경계막이 당뇨망막병증에서 구조적 및 기능적인 장애를 초래할 것으로 생각된다. 또한 당뇨환자의 내경계막에 혈관내피증식인자, 최종당화산물의 침착이 보인다는 보고가 있다.^{4,5} 저자들의 연구에서도 황반원공에서의 내경계막 두께는 $2.41 \pm 0.77\ \mu\text{m}$, 당뇨 환자의 두께는 $3.13 \pm 1.12\ \mu\text{m}$ 로 당뇨황반부종에서 유의하게 두꺼웠다($p=0.002$).

내경계막은 매우 얇고 투명하여 잘 보이지 않으므로 수술적 제거가 쉽지 않아 생체염색을 하여 제거하면 보다 쉽고 안전하며 수술시간도 단축시킬 수 있다. 그러나 내경계막이 선택적으로 염색되는 ICG를 사용한 경우에 망막색소상피의 위축, 시신경장애의 보고가 있으며 원공은 성공적으로 폐쇄되어도 시력저하 및 비측 시야결손 등 기능적인 효과가 떨어진다는 보고가 있다.¹⁰⁻¹³ ICG를 사용하여 내경계막을 제거한 경우에 망막면에 큰 망막조직편이 부착된 경우도 보고되었으며, 이런 조직편은 염색액을 사용하지 않고 내경계막을 제거한 경우에는 보이지 않았다고 하였다.¹⁴

Schumann et al¹⁵은 ICG염색하여 제거한 총 8안 중 7안에서 필러세포 조각이 적지 않게 발견되었는데, 이 중 3안에서는 필러세포의 큰 조직편이 내경계막에서 발견되었고 4안에서는 필러세포의 endfeet가 보였다고 하였다. 본 연구에서는 ICG염색한 18명 중 9명에서 망막손상이 보였으나 염색을 하지 않은 경우와 비교해 의미 있는 차이는 없었다($p=0.81$). 따라서 내경계막 제거 시의 망막손상은 ICG

의 염색 여부보다는 제거술기 자체에 의한 손상이 주된 것으로 보인다.

Radetzky et al¹⁶은 포도막염 및 비증식 당뇨망막증에서 황반부종 치료로 내경계막의 제거가 의미 있는 시력개선을 얻어 미만성 황반부종치료의 한 가지 방법이라고 하였다. 내경계막은 필러세포의 기저막이므로 유리체망막면의 손상이 신경의 생리적인 기능과 생존에 해로운 것은 아닐지 아직 밝혀져 있지 않다. 막의 제거가 망막기능에 어떠한 장애를 줄 것인지가 해결해야 될 과제이다. 일반적으로 채취한 내경계막을 고배율로 확대해 보면 리보솜이 풍부한 세포질인 필러세포의 일부가 부착되어 있으며 때로는 큰 세포조각도 보여 내경계막 제거가 신경망막에 장애를 일으킬 가능성을 내재하고 있다.¹⁴

내경계막의 망막면은 필러세포의 endfeet와 부착이 강하여 내경계막을 제거할 때 endfeet와 나머지 필러세포 사이가 찢어질 수가 있고, endfeet를 제거하면 필러세포에 심한 손상을 줄 수 있다고 하였다.^{17,18} 또한, 필러세포의 endfeet는 활동적인 망막신경의 폐기물을 유리체와 교환하는 곳으로 알려져 있어 필러세포 endfeet 소실은 망막기능을 방해한다고 하였다.¹⁹ Wolf et al²⁰은 기증안의 실험적 연구에서 내경계막을 제거한 곳은 필러세포 endfeet가 부종을 일으키고, 끊어지며 세포질 막도 파괴되는 소견을 보여 내경계막 제거 시의 기계적 견인이 경미하지만 명백한 주위망막손상을 일으킨다는 것을 조직학적으로 보고하였다. 실제 내경계막 제거에 의해 필러세포의 장애와 이에 동반되는 신경망막의 장애도 시사되고 있다. 또한 내경계막 제거안에서는 술 후 망막신경섬유속 결손과 비슷한 소견이 높은 빈도로 보이거나, 망막감도의 개선이 나쁘다는 보고도 있다.^{14,21} 내경계막 제거 시 망막면에 미세한 손상을 줄이기 위해 점탄물질을 내경계막 아래에 주입한 후 막을 벗기거나 제거 전에 박리할 내경계막을 미리 흡인침으로 약하게 흡인하여 공간을 만들어두면 손상을 줄이는데 도움이 될 수도 있을 것이다.²²

내경계막 제거 시 황반원공에 비해 당뇨황반부종에서는 막의 제거가 쉽지 않다. 황반원공은 한 조각으로 비교적 쉽게 벗겨지나 당뇨황반부종에서 막은 유착이 강하고 한 조각으로 박리가 어려워 여러 조각으로 제거되는 경우가 많았다. 조직검사상에서는 당뇨황반부종에서 세포성분의 부착이 더 많고 돌기처럼 기계적 벗김에 의한 튀어나온 부위도 보여서 내경계막 제거 시 망막의 손상이 상대적으로 더 많아 보였으나 질환에 따른 망막손상의 빈도는 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다($p=0.78$). 내경계막의 벗김 도중 미세한 망막출혈이 흔히 관찰된다. 본 연구에서 내경계막의 벗김 도중 망막출혈은 황반원공안에서 당뇨황반

부종에 비해 의미 있게 많이 나타났으며($p=0.028$), 전체적으로 출혈이 동반된 경우가 출혈이 없었던 경우에 비해 망막손상의 빈도가 높았다($p=0.049$).

인간에서 내경계막 제거 후의 치유과정에 대한 연구가 어려워 영장류에서 내경계막을 제거한 후 12개월간 조사한 결과 내경계막의 재생이 관찰되지 않았다. 내경계막이 제거된 부위의 치유는, 벗겨진 신경섬유 위로 반응성 신경교증(reactive gliosis)에 추가하여, 주위 뿔세포 돌기가 늘어나거나 평평한 형태로 치유된다고 하였다.²³

결론적으로 수술 중 얻은 내경계막은 형태학적으로 정상 내경계막과 차이가 없었으나 당뇨황반부종의 내경계막은 황반원공에 비해 두께가 증가되어 있었다. 정도의 차이는 있었으나 두 질환 모두 망막면에 뿔세포성분이 부착되어 있어 내경계막 제거 시 망막면에 미세한 손상의 가능성을 시사 하였다. 황반원공에서는 내경계막 벗김 시 망막에 미세한 출혈이 동반되는 빈도가 높았으며 상대적으로 당뇨황반부종에서는 낮았다. 조직 소견상 황반원공과 당뇨황반부종에서 내경계막 벗김에 따른 망막손상이 관찰되었고 그 빈도는 질환에 따른 차이를 보이지는 않았으며, 내경계막 벗김시 망막면에서 미세한 출혈이 있는 경우가 없는 경우에 비해 망막손상이 더 많았다. 내경계막 벗김 조작에 있어서 수술침습을 되도록 줄이는 것이 기능회복이나 적응확대에 있어서 중요하다고 생각되어 내경계막 벗김 시 보다 신중한 접근이 필요하며, 앞으로 수술기구의 개발이나 수술수법의 개량 및 이에 따른 임상시험이 필요하리라 생각된다.

참고문헌

- 1) Tognetto D, Grandin R, Sanguinetti G, et al. Internal limiting membrane removal during macular hole surgery: results of a multicenter retrospective study. *Ophthalmology* 2006;113:1401-10.
- 2) Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW, Kampik A. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina* 2000;20:126-33.
- 3) Matsunaga N, Ozeki H, Hirabayashi Y, et al. Histopathologic evaluation of the internal limiting membrane surgically excised from eyes with diabetic maculopathy. *Retina* 2005;25:311-6.
- 4) Boulton M, Foreman D, Williams G, McLeod D. VEGF localization in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1998;82:561-8.
- 5) Barile GR, Pachydaki SI, Tari SR, et al. The RAGE axis in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2916-24.
- 6) Uemoto R, Yamamoto S, Aoki T, et al. Macular configuration determined by optical coherence tomography after idiopathic macular hole surgery with or without internal limiting membrane peeling. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1240-2.
- 7) Stefánsson E. Ocular oxygenation and the treatment of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 2006;51:364-80.
- 8) Margherio RR, Margherio AR, Williams GA, et al. Effect of perifoveal tissue dissection in the management of acute idiopathic full-thickness macular holes. *Arch Ophthalmol* 2000;118:495-8.
- 9) Aboutable T. Is removal of internal limiting membrane always necessary during surgery for refractory diffuse diabetic macular edema without evident epimacular proliferation? *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2006;223:681-6.
- 10) Uemoto R, Yamamoto S, Takeuchi S. Changes in retinal pigment epithelium after indocyanine green-assisted internal limiting lamina peeling during macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 2005;140:752-5.
- 11) Ando F, Yasui O, Hirose H, Ohba N. Optic nerve atrophy after vitrectomy with indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling in diffuse diabetic macular edema. Adverse effect of ICG-assisted ILM peeling. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;42:995-9.
- 12) Horio N, Horiguchi M. Effect on visual outcome after macular hole surgery when staining the internal limiting membrane with indocyanine green dye. *Arch Ophthalmol* 2004;122:992-6.
- 13) Yamashita T, Uemura A, Kita H, Sakamoto T. Analysis of the retinal nerve fiber layer after indocyanine green assisted vitrectomy for idiopathic macular holes. *Ophthalmology* 2006;113:280-4.
- 14) Gandorfer A, Haritoglou C, Gass CA, et al. Indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane may cause retinal damage. *Am J Ophthalmol* 2001;132:431-3.
- 15) Schumann RG, Schaumberger MM, Rohleder M, et al. Ultrastructure of the Vitreomacular Interface in Full-Thickness Idiopathic Macular Holes: A Consecutive Analysis of 100 Cases. *Am J Ophthalmol* 2006;141:1112-9.
- 16) Radetzky S, Walter P, Fauser S, et al. Visual outcome of patients with macular edema after pars plana vitrectomy and indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;42:273-8.
- 17) Halfter W, Reckhaus W, Kröger S. Nondirected axonal growth on basal lamina from avian embryonic neural retina. *J Neurosci* 1987;7:3712-22.
- 18) Newman EA. Regional specialization of retinal glial cell membrane. *Nature* 1984;309:155-7.
- 19) Winter M, Eberhardt W, Scholz C, Reichenbach A. Failure of potassium siphoning by Müller cells: a new hypothesis of perfluorocarbon liquid-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:256-61.
- 20) Wolf S, Schnurbusch U, Wiedemann P, et al. Peeling of the basal membrane in the human retina: ultrastructural effects. *Ophthalmology* 2004;111:238-43.
- 21) Mitamura Y, Ohtsuka K. Relationship of dissociated optic nerve fiber layer appearance to internal limiting membrane peeling. *Ophthalmology* 2005;112:1766-70.
- 22) Kuhn F, Morris R, Mester V, Witherspoon CD. Internal limiting membrane removal for traumatic macular holes. *Ophthalmic Surg Lasers* 2001;32:308-15.
- 23) Nakamura T, Murata T, Hisatomi T, et al. Ultrastructure of the vitreoretinal interface following the removal of the internal limiting membrane using indocyanine green. *Curr Eye Res* 2003;27:395-9.

=ABSTRACT=

Ultrastructure of the Internal Limiting Membrane Removed During Macular Hole and Diabetic Macular Edema Surgery

Gi Hong Koo, MD¹, Ji Eun Lee, MD, PhD^{1,2}, Hee Young Choi, MD, PhD^{1,2}, Boo Sup Oum, MD, PhD^{1,2}

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Pusan National University¹, Busan, Korea

Medical Research Institute, Pusan National University², Busan, Korea

Purpose: To evaluate retinal damage following internal limiting membrane (ILM) peeling in macular hole and diabetic macular edema (DME) surgeries.

Methods: Forty-five eyes with macular holes and thirty-five eyes with DME underwent pars plana vitrectomy with ILM peeling. The structures of the ILM were investigated using transmission electron microscopy, and the grades of retinal tissue damage were analyzed. We additionally observed the clinicopathologic association of retinal damage with the development of retinal hemorrhage during ILM peeling and that seen with indocyanine green (ICG) staining.

Results: In all specimens, cellular fragments were observed on the retinal side of the ILM in both macular hole and DME patients. The thickness of the ILM in DME significantly increased ($3.13 \pm 1.12 \mu\text{m}$ compared with that in patients with macular holes ($2.41 \pm 0.77 \mu\text{m}$, $p=0.002$). The frequency of minute retinal bleeding during ILM peeling was higher in macular hole patients (46.7%) than in those with diabetic macular edema (22.9%, $p=0.028$). Twenty-two eyes of 45 macular hole patients (48.9%) and 16 eyes of 35 DME patients (45.7%) had relative retinal damage. Overall, ILM performed in eyes which had minute bleeding during the peeling had more retinal damage (62.1%) than did those without hemorrhage (39.2%, $p=0.049$). ICG staining did not appear to influence retinal damage ($p=0.81$).

Conclusions: ILM peeling can cause minor, but demonstrable, damage of the adjacent retina.

J Korean Ophthalmol Soc 2010;51(1):42-48

Key Words: Internal limiting membrane, Müller cell

Address reprint requests to **Boo Sup Oum, MD, PhD**

Department of Ophthalmology, Pusan National University Hospital

#1-10 Ami-dong, Seo-gu, Busan 602-739, Korea

Tel: 82-51-240-7321, Fax: 82-51-242-7341, E-mail: bsoum@pusan.ac.kr