

녹내장 환자에서 망막전위도의 ON-OFF 반응 소견

박가희 · 장지호 · 박태관 · 운영훈

순천향대학교 의과대학 안과학교실

목적: 녹내장안에서 망막전위도의 ON-OFF 반응에 대해 알아보려 한다.

대상과 방법: 녹내장군 22안, 녹내장의증군 13안, 정상군 15안을 대상으로 망막전위도 ON-OFF반응을 시행하여 a, b, d, i, Photopic negative response (PhNR) 파형의 진폭과 반응도달시간을 비교해보고, 망막신경섬유층 두께와의 상관관계를 알아보았다.

결과: 녹내장군, 녹내장의증군, 정상군에서 PhNR_{OFF} 진폭(μV)은 19.05 ± 11.41 , 14.24 ± 10.37 , 2.69 ± 12.16 로 각 군 간 유의한 차이가 있었고($p < 0.01$), PhNR_{ON} 진폭(μV)은 20.15 ± 13.99 , 31.49 ± 17.09 , 37.59 ± 9.53 로 세 군 간 유의한 차이는 있으나($p < 0.01$) 각 군 간 차이를 보이지는 않았다. ON-OFF 반응의 PhNR 진폭은 망막신경섬유층 두께와 상관관계를 보였고($r=0.481$, $r=-0.480$), Areas under the receiver operating characteristic curve는 0.782, 0.718이었다.

결론: ON-OFF 반응의 PhNR 진폭은 녹내장안을 구분하는 데 있어 진단적 가치를 지니고 있다.

〈대한안과학회지 2012;53(8):1104-1111〉

망막전위도(electroretinogram, ERG)는 망막 기능의 이상을 진단하고 연구하는 데 중요한 역할을 하고 있다. 임상적으로 사용되고 있는 망막 전위도 검사는 국제 임상시각전기생리학회(International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, ISCEV)의 규정에 따라 짧은 시간의 자극(5 msec)을 이용하여 검사를 시행한다.¹ 암순응 상태에서 측정하는 망막전위는 막대세포와 탈분극된 양극세포의 ON-경로를 나타낸다. 명순응 상태에서는 막대세포의 활성이 억제됨으로써 원뿔세포로부터 유발된 반응이 나타나게 되며 암순응 상태와는 약간 다른 형태의 반응을 보인다.

명순응 상태에서 각 파형을 분리하기 위하여 자극을 주는 시간을 길게 할 경우 a, b파형 외에 d파형을 얻게 되며 이는 원뿔세포의 두 가지 경로를 분리하여 나타낸다.² 명순응 상태에서의 a파형은 원뿔세포 광수용체의 활성을 반영하고 과분극된 양극세포와 수평세포로부터 유래된다.^{3,4} b파형은 주로 탈분극된 양극세포의 ON-경로와 과분극의 양극세포, 수평세포로부터 유래된다.⁵ 그리고 긴 자극을 주는 경우 자극이 끝나는 지점에서 형성되는 d파형은 원뿔세포

광수용체와 과분극된 양극세포의 OFF-경로가 관여하여 나타난다.⁶ b파형과 d파형 이후에 나타나는 음성전위인 명순응음성반응(photopic negative response, PhNR)은 망막의 신경절세포로부터 발생하는 파형으로 망막내층의 기능을 반영하여, 특히 초기 녹내장을 진단하는 데 진단적 가치를 지닌 검사로 제시되고 있다.⁷⁻¹¹ ON-OFF 반응에서는 명순응음성반응이 ON-반응과 OFF-반응으로 분리되어 나타나며 아직까지 이 두 파형에 대해 정확한 분석은 이루어지지 않고 있다.

이에 본 연구에서는 이러한 명순응 망막전위도의 ON-OFF 반응에서 명순응음성반응과 동반된 다른 파형들이 녹내장과 정상인에서 어떤 차이를 보이는지 알아보려 한다. 또한 이러한 차이가 현재 녹내장을 진단할 때 임상적으로 사용되는 빛간섭단층촬영으로 측정된 망막신경섬유층의 두께와 어떤 상관성을 보이는지 분석해 보고자 한다.

대상과 방법

2011년 6월부터 11월까지 본원 안과에 내원한 25명 50안을 대상으로 과거력 조사, 최대교정시력 측정, 전방각경 검사를 포함한 세극등 현미경검사, 골드만 안압계에 의한 안압검사, 안저검사, 자동시야검사(Humphrey® Field Analyzer II; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)와 빛간섭단층촬영(Cirrus® OCT; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)을 통한 망막신경섬유층의 두께 분석, 명순응 망막전위도 ON-OFF 반응검사를 시행하여 그 결과를 분석하였다.

■ 접수 일: 2012년 1월 7일 ■ 심사통과일: 2012년 3월 2일
■ 게재허가일: 2012년 6월 24일

■ 책임저자: 운영훈

경기도 부천시 원미구 조마루로 170
순천향대학교 부천병원 안과
Tel: 032-621-5053, Fax: 032-621-5435
E-mail: yjohn@schmc.ac.kr

* 이 논문의 요지는 2011년 대한안과학회 제106회 학술대회에서 포스터로 발표되었음.

시아검사는 최대 교정을 한 후 암실에서 Humphrey 시야 검사의 중심시야 30-2 (SITA standard strategy) 프로그램을 시행하였으며, pattern deviation plot에서 공상 압점에 세 점 이상이 5 dB 이상의 sensitivity 감소가 있거나 연이은 두 점 이상이 10 dB 이상의 감소가 있을 때를 녹내장성 시야결손이라고 정의하였다.¹²

평균 망막신경섬유층의 두께와 시신경 유두함몰비는 빛간섭단층촬영의 Optic disc cube mode를 이용하여 획득하였다. 검사 중 signal strength 값이 6 미만이거나 중심이 이탈되어 있는 경우는 대상에서 제외되었다.

망막전위도 검사는 시행하기 위해 산동제(Mydrin-P®, 0.5% tropicamide, 0.5% phenylephrine hydrochloride, Santen, Japan)를 5분 간격으로 3회 점안하여 동공을 충분히 산대시킨 후 10분간 명순응을 시행하였다. 대상안을 점안마취제(Alcaine®, 0.5% proparacaine, Alcon, Texas, USA)로 국소 마취한 후 점탄물질(Hycell®, 2% hydroxyl propylmethylcellulose, Samil, Korea)을 소량 도포하고 광자극이 직접 주어지는 각막전극을 삽입하였다. 접지전극은 검사안과 같은 쪽의 귓볼에 부착하였으며, 기준전극은 이마 중앙부에 부착하였다. 광자극 장치는 광자극이 직접 각막으로 주어짐에 따라 전제시야에 자극이 가능하며 자극의 길이가 조절 가능한 백색광의 발광 다이오드(light-emitting diodes, LEDs; May Co., Nagoya, Japan)를 이용하였다. 광자극의 지속시간은 150 ms로 설정하였고, 자극의 세기는 $2.1 \log \text{cd/m}^2$, 배경조도는 19.9 cd/m^2 을 유지하였다. a파형은 자극이 시작되는 0초 시작점부터 최저로 내려가는 정점까지의 높이로 측정하였고, a파형에 이어 나타나는 상승하는 b파형은 a파형의 정점으로부터 처음 나타나는 양전위파의 정점까지의 높이로 측정하였다. d파형은 광자극의 소멸 지점부터 두 번째로 나타나는 양전위파의 정점까지의 높이를 측정하였고, i파형은 d파형이 하강한 이후에 나타나는 양전위의 파형으로 d파형 이후 최저점부터 i파형 정점까지의 높이로 측정하였다. ON-반응에서도 i파형이 이론적으로는 존재하나 임상적으로 이를 정량화하여 측정하는 것은 쉽지 않아 측정대상에서 제외하였다. 명순응음성반응은 b파형과 d파형 이후에 나타나는 음전위의 파형으로 각각 자극이 주어지는 ON-반응의 시작점과 자극이 끊기는 OFF-반응의 시작점을 기준으로 파형의 진폭을 측정하였다. b파형과 d파형의 진폭을 바탕으로 b/d비를 구하였다. 측정시 high cut은 500 Hz, low cut은 0.3 Hz로 설정하였고, 모든 반응은 0.356초의 간격을 두고 10번의 반응을 얻어 이의 평균값으로 계산하였다. 검사의 시행과 파형의 측정에는 동일한 한 명의 검사자에 의해 시행되어 검사자로 인한 오류를 배제하였다.

대상안은 정상군, 녹내장의증군, 녹내장군으로 분류하여 비교 분석하였다. 정상군은 대상안의 망막신경섬유층 두께가 정상범위에 있고 녹내장성 시신경의 변화와 녹내장성 시야결손이 없고 안압을 측정한 중에 한번도 21 mmHg를 넘지 않은 경우로 정의하였고, 유두함몰비의 증가나 신경망막변연의 패임 증가 등을 포함하는 특징적인 녹내장성 시신경 변화와 녹내장성 시야결손이 있고 전방각경 검사에서 개방각을 보여 원발 개방각 녹내장 또는 정상안압 녹내장으로 진단받은 경우를 녹내장군으로 정의하였다. 안압이 21 mmHg 이상이거나 녹내장성 시신경 소견 또는 망막섬유층의 두께 감소 등 녹내장을 의심할 만한 소견이 있으나 시야검사에서 이상이 없는 경우는 녹내장의증군으로 정의하였다.

검사 결과에 영향을 줄 수 있는 녹내장 외의 다른 안과질환이나 뇌질환이 있거나 약물을 복용하는 경우, 녹내장 수술과 단순 백내장 제거술 및 인공수정체 삽입술을 제외한 안과적 수술력 및 시술 기왕력이 있는 경우, 구면대응치 ± 6 디옵터(diopter) 이상의 굴절력 이상이 있는 경우, 25세 이하 또는 70세 이상인 경우, 검사 당일 안압이 23 mmHg 이상인 경우는 대상에서 제외하였다.

시아검사 측정된 지표인 Mean deviation (MD)와 Pattern standard deviation (PSD), 평균 망막신경섬유층 두께 및 망막전위도의 파형의 진폭과 반응시간 등의 세 군간의 계측치 비교는 ANOVA를 사용하였고, Scheffe 사후검정을 시행하여 각 군 간에 차이를 비교하였다. 망막전위도의 각 파형과 평균 망막신경섬유층의 두께와의 상관관계는 Pearson correlation test를 통하여 분석하였다. 또한 Receiver operating characteristic (ROC) curve를 이용하여 두 군 간에 차이를 유발하는 망막전위도의 파형의 정상대조군과 녹내장을 판별하는 데 진단적 가치가 있는지를 알아보았다. 통계처리는 SPSS software version 18.0 for windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였고, p -value가 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 하였다.

결 과

전체 대상자 25명 50안 중 녹내장군은 22안, 녹내장의증군 13안, 정상군은 15안이었다. 전체 대상자의 평균연령은 56.86 ± 9.41 세였고 남자는 14안, 여자는 36안이었으며 과거력상 당뇨를 진단받은 경우는 16안(32%), 고혈압을 진단받은 경우는 20안(40%)이었다. 각 군의 평균연령은 녹내장군 59.73 ± 8.75 세, 녹내장의증군 54.27 ± 9.20 세, 정상군 52.93 ± 8.89 세로 세 군 간에 차이는 없었고, 남녀

성비와 최대교정시력, 구면대응치, 당뇨나 고혈압의 과거력에서도 유의한 차이를 보이지 않았다. 검사 당일의 평균 안압은 녹내장군이 10.93 ± 3.02 mmHg, 녹내장의증군이 13.30 ± 2.98 mmHg, 정상군이 18.25 ± 4.13 mmHg이었다. 시신경 유두함몰비는 녹내장군 0.80 ± 0.10 , 녹내장의증군 0.65 ± 0.12 , 정상군 0.45 ± 0.07 으로 세 군 간에 차이를 보였으며($p < 0.01$) 시야검사의 지표인 MD와 PSD 또한 녹내장군 -9.42 ± 8.78 dB, 8.24 ± 4.45 dB, 녹내장의증군 -1.87 ± 1.39 dB, 2.70 ± 0.84 dB, 정상군에서 0.56 ± 1.70 dB, 1.91 ± 1.06 dB로 세 군 간에 유의한 차이를 보였다($p < 0.01$). 빛간섭단층촬영에서 측정한 평균 망막신경섬유층의 두께는 녹내장군 63.09 ± 10.51 μ m, 녹내장의증군 84.62 ± 6.27 μ m, 정상군 92.33 ± 4.91 μ m이었고

세 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다($p < 0.01$)(Table 1).

망막전위도의 파형을 분석해보았을 때 a파형과 b파형, d파형, i파형의 진폭과 반응도달시간 및 b/d비에서 세 군 간에 유의한 차이를 보이는 것은 없었으며, ON-반응에서 유발된 명순응음성반응의 반응도달시간과 OFF-반응에서 유발된 명순응음성반응의 반응도달시간에서도 유의한 차이를 보이지 않았다. ON-반응에서 발생한 명순응음성반응의 진폭은 녹내장군 20.15 ± 13.99 μ V, 녹내장의증군 31.49 ± 17.09 μ V, 정상군 37.59 ± 9.53 μ V으로 세 군 간에 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다($p < 0.01$). Scheffe 사후검정을 시행하였을 때 정상군과 녹내장군 간에는 유의한 차이를 보였으나, 정상군과 녹내장의증군, 녹내장의증군과 녹

Table 1. Demographics and characteristics of the subjects

	Normal (n = 15)	Glaucoma suspect (n = 13)	Glaucoma (n = 22)	Total (n = 50)	p-value
Age (yr)	52.93 ± 8.89	54.27 ± 9.20	59.73 ± 8.75	56.98 ± 9.41	0.147
Gender (M:F)	2:13	7:6	5:17	14:36	0.841
Diabetes mellitus [n (%)]	6 (40.00)	2 (15.38)	8 (36.36)	16 (32.00)	0.117
Hypertension [n (%)]	6 (40.00)	4 (30.77)	10 (45.45)	20 (40.00)	0.474
Laterality (OD/OS)	8/7	6/7	10/12	24/26	0.806
BCVA	0.95 ± 0.13	0.97 ± 0.06	0.79 ± 0.26	0.86 ± 0.22	0.103
Spherical equivalent (D)	-0.48 ± 1.33	-0.75 ± 3.56	-0.34 ± 2.32	-0.38 ± 2.35	0.987
Mean IOP (mm Hg)	18.25 ± 4.13	13.30 ± 2.98	10.93 ± 3.02	13.38 ± 3.58	0.085
C/D ratio	0.45 ± 0.07	0.65 ± 0.12	0.80 ± 0.10	0.66 ± 0.18	$<0.001^*$
Mean deviation (dB)	0.56 ± 1.70	-1.87 ± 1.39	-9.42 ± 8.78	-5.06 ± 7.80	$<0.001^*$
Pattern standard deviation (dB)	1.91 ± 1.06	2.70 ± 0.84	8.24 ± 4.45	5.32 ± 4.43	$<0.001^*$
RNFL thickness (μ m)	92.33 ± 4.91	84.62 ± 6.27	63.09 ± 10.51	77.46 ± 15.42	$<0.001^*$

Values are presented as mean \pm SD or number unless otherwise indicated.

BCVA = best corrected visual acuity (Han's vision test); D = diopter; IOP = intraocular pressure; C/D = cup/disc; RNFL = retinal nerve fiber layer.

* $p < 0.05$ by ANOVA test was considered to be significant.

Table 2. Comparison of amplitudes and peak times of electroretinographic waves among the three groups

	Normal	Glaucoma suspect	Glaucoma	3 groups p-value
a-wave amplitude (μ V)	26.08 ± 13.27	29.70 ± 13.26	26.61 ± 10.50	0.695
a-wave implicit time (ms)	16.60 ± 5.36	18.19 ± 5.83	18.21 ± 4.85	0.619
b-wave amplitude (μ V)	47.39 ± 16.10	55.91 ± 12.92	54.45 ± 17.77	0.312
b-wave implicit time (ms)	31.27 ± 8.50	33.76 ± 5.81	33.61 ± 6.53	0.544
PhNR _{ON} -wave amplitude (μ V)	37.59 ± 9.53	31.49 ± 17.09	20.15 ± 13.99	$<0.001^*$
PhNR _{ON} -wave implicit time (ms)	46.80 ± 8.89	48.12 ± 6.22	51.64 ± 7.77	0.158
d-wave amplitude (μ V)	44.03 ± 10.29	48.19 ± 16.56	47.71 ± 15.87	0.693
d-wave implicit time (ms)	173.17 ± 5.47	172.19 ± 4.58	172.71 ± 4.13	0.371
b/d ratio	1.12 ± 0.39	1.42 ± 0.70	1.17 ± 0.22	0.388
i-wave amplitude (μ V)	13.74 ± 7.32	18.35 ± 6.82	18.75 ± 9.34	0.134
i-wave implicit time (ms)	196.83 ± 3.53	194.82 ± 5.59	198.20 ± 4.99	0.149
PhNR _{OFF} -wave amplitude (μ V)	2.69 ± 12.16	14.23 ± 10.37	19.05 ± 11.41	$<0.001^*$
PhNR _{OFF} -wave implicit time (ms)	208.33 ± 3.90	206.08 ± 6.55	207.05 ± 4.27	0.471

Values are presented as mean \pm SD.

PhNR = photopic negative response.

* $p < 0.05$ was by ANOVA test considered to be significant.

내장군 간에는 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.173$, $p=0.186$). OFF-반응에서 발생한 명순응음성반응의 진폭은 녹내장군 $19.05 \pm 11.41 \mu V$, 녹내장의중군 $14.24 \pm 10.37 \mu V$, 정상군 $2.69 \pm 12.16 \mu V$ 으로 세 군 간에 유의한 차이를 보였으며, 각 군 간에도 모두 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다($p<0.01$)(Table 2, Fig. 1, 2).

ON-반응과 OFF-반응에서 발생한 명순응음성반응의 진폭과 망막신경섬유층의 두께와 상관분석을 시행하였을 때 두 파형이 모두 망막신경섬유층의 두께와 상관관계가 있는 것으로 나타났다($r=0.481$, $r=-0.480$, $p<0.01$)(Fig. 3).

녹내장안에서 측정한 ON-반응과 OFF-반응의 명순응음성반응의 진폭으로 Receiver operating characteristic

(ROC) 곡선을 그려서 두 파형의 진단적 가치를 비교해보았다. ON-반응에서의 명순응음성반응은 Area under the ROC curve (AUC)가 0.782로 측정되었고 OFF-반응의 명순응음성반응은 AUC가 0.718로 측정되었다(Table 3, Fig. 4).

고 찰

녹내장은 시신경의 진행성 변성과 망막신경절 세포의 손실에 의해 유발되는 진행성 시신경 병증으로 시야의 장애를 일으키고 조기에 발견하여 적절히 치료하지 않으면 심한 경우 실명에 이르는 질환이다.¹³ 녹내장성 변화의 초기 상태에서는 망막신경절 세포의 손실이 일어나기에 앞서 신경절 세포의 기능저하가 오랫동안 유지된다. 이러한 신경절 세포의 손상은 신경섬유층의 변화가 발생하기 전 기능적으로 신경절 세포의 민감도가 감소되는 것으로 나타나며, 신경절 세포의 축삭이 40% 가량 소실되기 전까지는 시야검사에서 나타나지 않는 것으로 알려졌다.¹⁴⁻¹⁷ 그러므로 이러한 초기의 녹내장성 변화를 인지하는 데 있어 망막세포의 기능이상에 대해 민감하게 반응하는 비침습적인 검사가 필수적이다. 이러한 배경을 바탕으로 최근 전기생리학적 검사 방법들이 녹내장성 변화를 인지하는 데 임상적으로 유용함이 보고되고 있다.

최근에는 망막전위도 검사에서 명순응음성반응이 녹내장성 변화를 진단하는 데 임상적으로 유용하다고 보고되었다. 원숭이를 대상으로 한 연구에서 b파형 다음에 나오는 명순응음성반응은 망막내층에서 발생하며 이러한 결과는 원숭이와 유사한 망막을 가지고 있는 인간에서 망막내층에 영향을 주는 질환이 있는 경우 명순응음성반응이 민감한 지표가 될 수 있음을 뜻하였다.⁷ 몇몇 연구에서 녹내장안에

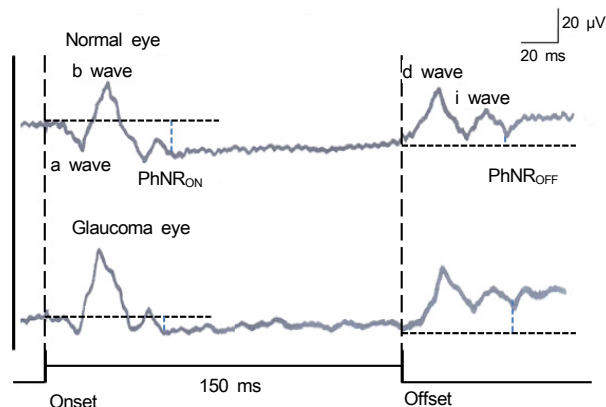


Figure 1. ON-OFF response electroretinogram show group-averaged responses from 15 normal subjects and 22 glaucoma patients. Photopic negative response of ON-response (PhNR_{ON}) is measured from the onset-level. Photopic negative response of OFF-response (PhNR_{OFF}) is measured from the offset level. Glaucoma patients show different amplitudes for the PhNR_{ON}, the PhNR_{OFF} in comparison with the normal eye.

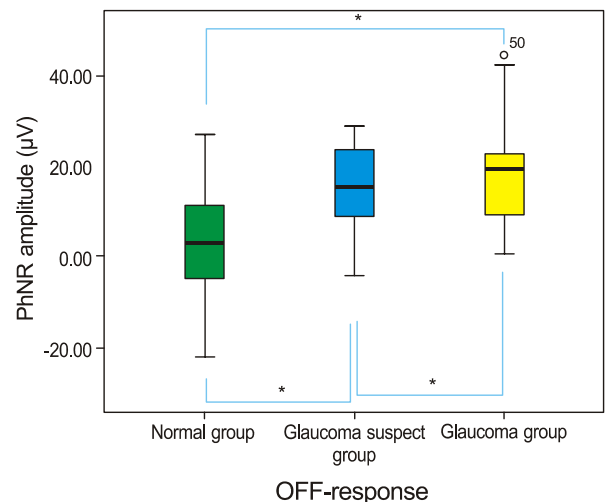
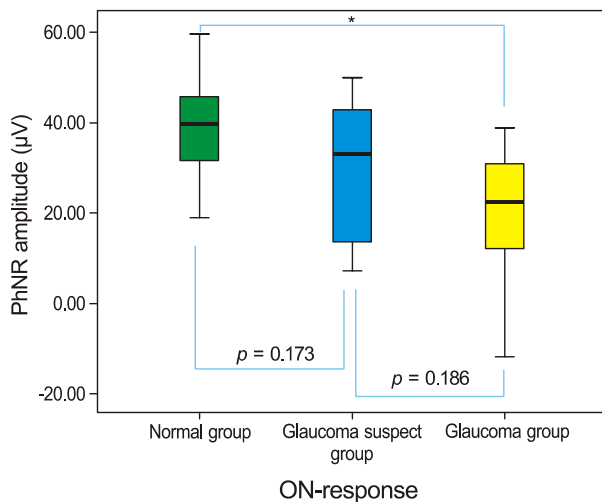


Figure 2. Comparison of Photopic negative response (PhNR) amplitude in the ON-response and OFF-response among the three groups. * $p < 0.05$ by ANOVA and Scheffe test was considered to be significant.

Table 3. The area under the receiver operating characteristics curve (AUC) and confidence interval (CI) of ON-OFF response photopic negative response (PhNR) amplitude for discrimination of glaucoma from normal eyes

	AUC	CI	p-value
PhNR _{ON} amplitude	0.782	0.656-0.909	0.001*
PhNR _{OFF} amplitude	0.718	0.575-0.860	0.009*

* $p < 0.05$ was considered to be significant.

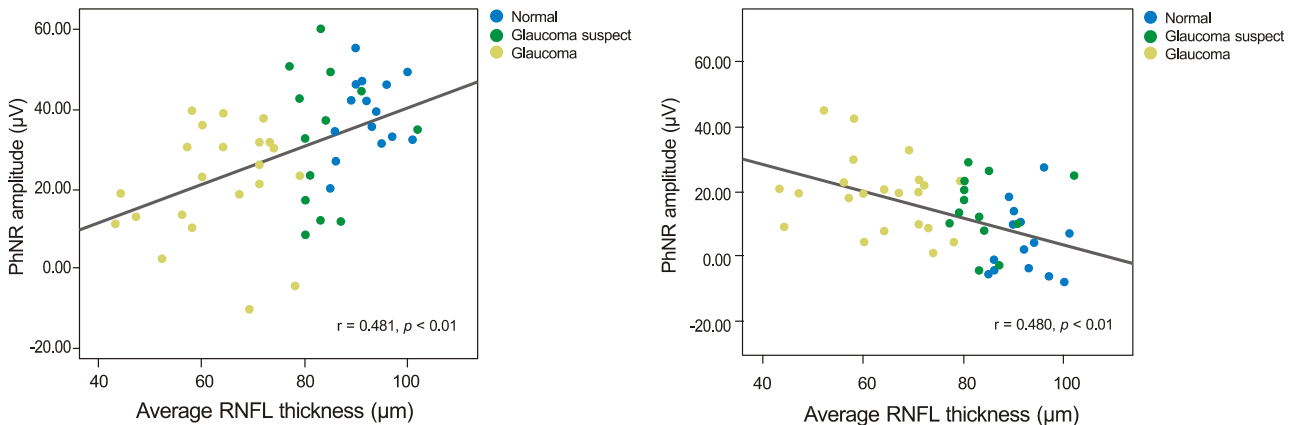


Figure 3. Correlation of the photopic negative response (PhNR) amplitude in the ON-OFF response and the retinal nerve fiber layer thickness among the three groups. * $p < 0.05$ by Pearson correlation test was considered to be significant. (A) PhNR_{ON} response. (B) PhNR_{OFF} response.

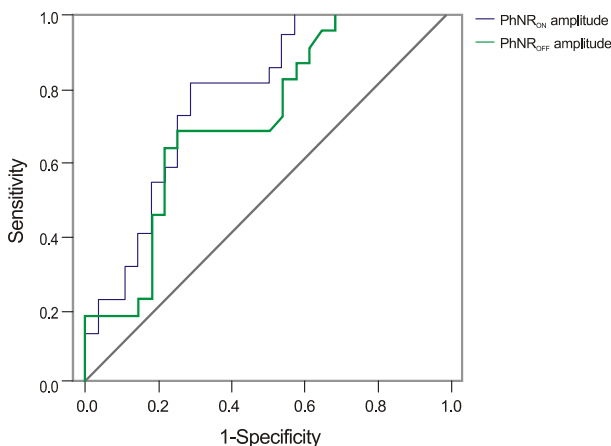


Figure 4. The receiver operating characteristic (ROC) curve of photopic negative response (PhNR) amplitude of ON-response and PhNR amplitude of OFF-response for discrimination of glaucoma from normal eyes.

서 명순응음성반응이 감소되어 있음을 보고하였고, 이러한 결과 일반적으로 명순응음성반응이 신경절 세포의 spiking activity를반영하는 파형이라고 생각하게 되었다.⁸⁻¹¹ Gotoh et al¹¹은 시신경 위축이 있는 눈에서 감소된 명순응음성반응의 진폭이 망막신경섬유층의 두께와 연관성이 있음을 보고하였고, Colotto et al⁹은 개방각 녹내장에서 명순응음성반응이 시야검사의 민감도 감소와 연관성이 있음을 보고하였다.

1989년 국제임상시각전기생리학회(ISCEV)가 국제기준을 제시한 이후 표준 망막전위도는 검사결과와 객관적 비교 및 분석이 가능하게 되었고 여러 망막 질환을 진단하고 연구하는 데 중요한 도구로 자리잡게 되었다. 그러나 ON-OFF 반응의 측정에 대한 표준화된 검사규정은 아직까지 정해지지 않았다. 여러 연구에서 가장 효과적인 ON-OFF 반응을 유발할 수 있는 광자극의 세기와 지속시간, 파장, 배경조도에 대해 보고되었다. ON-반응과 OFF-반응을 얻기 위해서 Sieving²은 30 ms 이상의 빛자극이 필요하다고 하였고 Kondo et al¹⁸은 25-50 ms 이상의 자극이 필요하다고 하였다. 국내에서 발표된 논문은 본원에서 시행한 연구가 유일하며 100-150 ms 자극지속시간과 1.7-2.1 log cd/m²의 자극세기, 30-40 cd/m² 이하의 배경조도를 검사의 적합한 조건으로 제시하였다.¹⁹ Sustar et al²⁰은 200 ms 이상의 자극지속시간과 1.9 log cd/m² 이상의 자극세기, 50 cd/m² 이하의 배경조도에서 최대 반응을 얻을 수 있다고 하였다. 본 연구에서는 본원 검사실 조건하에서 정상안 10안을 대상으로 ON-OFF 반응을 시행하였을 때 최대 반응을 얻을 수 있는 상태를 검사조건으로 설정하였고, 자극지속시간이 150 ms, 자극세기가 2.1 log cd/m², 배경조도가 19.9 cd/m²로 이전의 연구들과 비슷한 조건이었다.

녹내장안에서 OFF-반응의 파형이 변화가 있음은 오래전부터 여러 보고되었으나 파형의 변동성 때문에 통계적으로 분석하기에는 제한이 있었다.^{10,21,22} Viswanathan et al¹⁰

은 원숭이 녹내장안에서 광자극이 주어진 지점과 끊어진 지점 이후에 명순응음성반응이 나타남을 보고하였고, Colotto et al⁹은 정상안과 고안압증안, 녹내장안에서 ON-OFF 반응을 시행하였을 때 녹내장안에서 명순응음성반응이 나타남을 보고하였다. 그러나 OFF-반응의 명순응음성반응은 변이성이 커서 통계적 분석이 어렵다고 하였으며 ON-반응의 명순응음성반응만을 분석하여 유의하게 감소함을 보고하였다. Kondo et al²²은 원숭이의 황반부에 국소 망막전위도 검사를 시행하여 ON-OFF 반응의 명순응음성반응을 관찰하였으며, 이 파형이 TTX에 의해 감소함을 보고하여 ON-반응과 OFF-반응에서 발생하는 명순응음성반응이 신경절 세포에서 기원함을 추측하게 하였다. 최근 보고된 연구에서는 녹내장안에서 ON-OFF 반응의 명순응음성반응을 분석하였을 때 ON-반응과 OFF-반응에서의 명순응음성반응의 진폭이 감소되었음을 보고하였다. 또한 이와 동반되어 OFF-반응에서 나타나는 d파형과 i파형의 진폭이 증가됨을 보고하였다.²³

d파형은 초기에는 원뿔세포로 인한 OFF-경로의 활성을 나타내고 후기에는 원뿔세포의 광수용체에 의해 파형이 만들어지며, 전반적으로 원뿔세포의 ON-경로가 영향을 주어 파형의 형태가 만들어지는 것으로 알려졌다.²⁴ 녹내장안에서 d파형이 증가되었다는 보고도 있으나 이에 대해 명확한 근거가 제시되지 않았다.²⁵ 녹내장안에서 d파형이 증가되는 지에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 보이나 d파형 자체가 신경절 세포를 반영하는 것은 아니므로 이는 녹내장에서의 특징적인 결과로 보기는 어려울 것으로 생각한다.

i파형의 정확한 근원은 아직 명확하게 밝혀지지 않았으나 이전의 연구에서 망막내층 이후로부터 기원하는 것으로 보고되었다.^{23,25,26} Horn et al²³은 i파형이 녹내장안에서 증가하였다고 보고하여 Viswanathan et al¹⁰과 유사한 결과를 보여주었다. 본 연구에서는 i파형이 정상안과 비교하여 녹내장의증군과 녹내장군에서 증가되는 경향은 있었으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. i파형이 신경절 세포에서 기원하는지 여부는 명확하지 않으나, 망막내층 이후의 경로를 반영할 것으로 보이며 이에 대해서는 추후 녹내장 외에 다른 신경절 세포에 이상이 있는 질환을 대상으로 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 연구에서는 ON-반응과 OFF-반응에서 유발된 명순응음성반응의 진폭만이 녹내장안에서 차이가 있었다. a파형과 b파형은 이전의 결과와 유사하게 녹내장안에서 차이를 보이지 않는 것으로 나타났다. 또한 OFF-반응에서 얻게 되는 d파형과 i파형도 녹내장안에서 유의하게 차이를 보이지는 않았다. ON-반응에서 측정된 명순응음성반응과 OFF-반응에서 측정된 명순응음성반응은 망막신경섬유층

의 두께와 모두 상관성이 있는 것으로 나타났으며, 모두 녹내장안과 녹내장의증안, 정상안의 세 군 간에 유의한 차이가 있었다. 그렇지만 각 군 간에 비교해보았을 때 ON-반응에서 측정된 명순응음성반응은 녹내장군과 정상군 간에는 유의한 차이를 보여주었으나, 차이를 보여주지 못하였다. 또한 두 검사의 진단적 가치를 알아보기 위하여 ROC curve의 Area under the ROC curve (AUC)를 산출하였을 때, ON-반응에서의 명순응음성반응은 AUC가 0.782로 측정되었고 OFF-반응에서의 명순응음성반응은 AUC가 0.718로 측정되어 ON-반응에서의 명순응음성반응의 진폭이 OFF-반응에서의 진폭보다 우수한 녹내장의 진단력이 있는 것으로 나타났으나, 차이는 크지 않아 두 반응 모두 진단적 가치가 있다고 볼 수 있을 것으로 생각한다.

본 연구에서는 표준화된 규정 없이 본원에서 설정한 조건하에서 ON-OFF 반응을 시행하였으므로 이를 객관적으로 정량화하여 임상적으로 사용하는 데에는 제약이 있다. 또한 대상자 수가 많지 않고 일회적으로 시행한 검사임으로 녹내장에서 신경절 세포의 기능적 손상을 완전히 대변하기는 어렵다고 볼 수도 있다. 그러나 명순응 망막전위도 검사에서의 명순응음성반응이 녹내장안에서 유의한 진단적 가치가 있음을 확인할 수 있었다. 또한 원뿔세포의 경로를 분리하여 각 망막세포를 구조적으로 살펴볼 수 있는 ON-OFF 반응을 통해서 녹내장에서 각 망막세포의 기능적 손상의 기원을 추측해 볼 수 있었다. 일반적으로 녹내장안에서 진단적 가치를 지닌 시야검사 및 빛간섭단층촬영과 전기생리학적 검사인 격자무늬자극 망막전위도는 환자의 협조를 요하며 시력교정이 필요하여 매체혼탁 등이 있을 때 시행할 수 없다는 단점이 있다. 망막전위도에서 명순응음성반응의 측정은 시력교정을 요하지 않으며 중등도 이상의 매체 혼탁에서도 녹내장성 손상에 대해 나타낼 수 있다. 단 시간 내에 이를 임상적으로 시행하는 것은 쉽지 않겠지만, 이러한 이점으로 명순응 망막전위도 검사에서 측정하는 명순응음성반응을 녹내장성 손상을 인지하는 지표로 사용해 볼 수 있을 것으로 생각하며, 다른 시신경 병증에서도 임상적 유용성을 가질 것으로 생각한다.

결론적으로 ON-OFF 반응에서 발생하는 명순응음성반응은 신경절 세포의 기능적 손상을 인지할 수 있는 진단적 가치를 지닌 파형으로 생각하며, 이는 망막신경섬유층의 두께와도 연관성이 있는 것으로 보아 녹내장에서 신경섬유층의 구조적 손상까지도 반영할 수 있는 지표로 생각한다. OFF-반응에서 유발된 명순응음성반응이 녹내장안과 녹내장의증안, 정상안에서 모두 민감한 차이를 보인 데 반해 ON-반응에서 유발된 명순응음성반응은 정상안과 녹내장안을 구분하는 것은 가능하였으나 정상안과 녹내장의증안,

녹내장의증안과 녹내장안에서 민감한 차이를 보여주지는 못하였다. 명순응음성반응이 동일하게 망막세포층 중 신경절 세포의 전기적 활성을 반영하는 것으로 생각해볼 때, 이는 녹내장에서 망막세포의 기능적 변화가 광자극이 전달되는 경로 중 양극세포의 ON-경로와 OFF-경로 일부에 영향이 있다고 생각해 볼 수 있으며 OFF-반응의 명순응음성반응이 초기 녹내장을 진단하는 데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다.

ON-OFF 반응의 명순응음성반응을 이용하여 녹내장을 진단하고 녹내장의 진행 정도를 파악하려면 진단적 기준으로서의 민감도와 특이도, 정확도 등에 대한 분석이 필요할 것으로 보이며, 녹내장의 진행 정도가 다른 대규모의 대상자를 바탕으로 장기간의 경과관찰이 필요할 것으로 보인다. 또한 추가적으로 다른 시신경 병증의 망막전위도 ON-OFF 반응에 대해서도 연구가 필요할 것으로 보인다.

참고문헌

- Marmor MF, Fulton AB, Holder GE, et al. ISCEV standard for full-field clinical electroretinography (2008 update). *Doc Ophthalmol* 2009;118:69-77.
- Sieving PA. Photopic ON- and OFF-pathway abnormalities in retinal dystrophies. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1993;91:701-73.
- Bush RA, Sieving PA. A proximal retinal component in the primate photopic ERG a-wave. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:635-45.
- Hood DC, Birch DG. Phototransduction in human cones measured using the alpha-wave of the ERG. *Vision Res* 1995;35:2801-10.
- Sieving PA, Murayama K, Naarendorp F. Push-pull model of the primate photopic electroretinogram: a role for hyperpolarizing neurons in shaping the b-wave. *Vis Neurosci* 1994;11:519-32.
- Evers HU, Gouras P. Three cone mechanisms in the primate electroretinogram: two with, one without off-center bipolar responses. *Vision Res* 1986;26:245-54.
- Viswanathan S, Frishman LJ, Robson JG, et al. The photopic negative response of the macaque electroretinogram: reduction by experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1124-36.
- Drasdo N, Aldebasi YH, Chiti Z, et al. The s-cone PHNR and pattern ERG in primary open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1266-72.
- Colotto A, Falsini B, Salgarello T, et al. Photopic negative response of the human ERG: losses associated with glaucomatous damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2205-11.
- Viswanathan S, Frishman LJ, Robson JG, Walters JW. The photopic negative response of the flash electroretinogram in primary open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:514-22.
- Gotoh Y, Machida S, Tazawa Y. Selective loss of the photopic negative response in patients with optic nerve atrophy. *Arch Ophthalmol* 2004;122:341-6.
- Iester M, De Ferrari R, Zanini M. Topographic analysis to discriminate glaucomatous from normal optic nerve heads with a confocal scanning laser: new optic disk analysis without any observer input. *Surv Ophthalmol* 1999;44 Suppl 1:S33-40.
- Gupta N, Weinreb RN. New definitions of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 1997;8:38-41.
- Weber AJ, Harman CD. Structure-function relations of parasol cells in the normal and glaucomatous primate retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:3197-207.
- North RV, Jones AL, Drasdo N, et al. Electrophysiological evidence of early functional damage in glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:1216-22.
- Harwerth RS, Carter-Dawson L, Shen F, et al. Ganglion cell losses underlying visual field defects from experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2242-50.
- Sommer A, Katz J, Quigley HA, et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991;109:77-83.
- Kondo M, Piao CH, Tanikawa A, et al. Amplitude decrease of photopic ERG b-wave at higher stimulus intensities in humans. *Jpn J Ophthalmol* 2000;44:20-8.
- Park SE, Chang JH, Choi KS, et al. Photopic ON- and OFF- responses in Korean normal subjects. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:471-8.
- Sustar M, Hawlina M, Breclj J. ON- and OFF-response of the photopic electroretinogram in relation to stimulus characteristics. *Doc Ophthalmol* 2006;113:43-52.
- Hanitzsch R. ERG-Veränderungen an isolierten Netzhäuten glaukomekrankter Augen. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1966; 170:342-8.
- Kondo M, Kurimoto Y, Sakai T, et al. Recording focal macular photopic negative response (PhNR) from monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:3544-50.
- Horn FK, Gottschalk K, Mardin CY, et al. On and off responses of the photopic fullfield ERG in normal subjects and glaucoma patients. *Doc Ophthalmol* 2011;122:53-62.
- Ueno S, Kondo M, Ueno M, et al. Contribution of retinal neurons to d-wave of primate photopic electroretinograms. *Vision Res* 2006;46:658-64.
- Rangaswamy NV, Frishman LJ, Dorotheo EU, et al. Photopic ERGs in patients with optic neuropathies: comparison with primate ERGs after pharmacologic blockade of inner retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3827-37.
- Rosolen SG, Rigaudière F, LeGargasson JF, et al. Comparing the photopic ERG i-wave in different species. *Vet Ophthalmol* 2004;7: 189-92.

=ABSTRACT=

ON and OFF Responses of the Electrophoretogram in Patients with Glaucoma

Ka Hee Park, MD, Ji Ho Chang, MD, Tae Kwan Park, MD, PhD, Young Hoon Ohn, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon, Korea

Purpose: To investigate whether there is a difference in ON- and OFF-responses of the photopic electroretinogram (ERG) in glaucomatous eyes.

Methods: Photopic ERG and optical coherence tomography were performed in 15 normal, 13 glaucoma suspect, and 22 glaucoma subjects. Amplitudes and implicit times for a, b, d, i, photopic negative response (PhNR), and retinal nerve fiber layer thickness were compared among the three groups.

Results: The PhNR_{OFF} amplitude (μV) was 19.05 ± 11.41 in the glaucoma group, 14.24 ± 10.37 in the glaucoma suspect group, and 2.69 ± 12.16 in the normal group, demonstrating a significant difference among the three groups ($p < 0.01$). The PhNR_{ON} amplitude (μV) was 20.15 ± 13.99 in the glaucoma group, 31.49 ± 17.09 in the glaucoma suspect group, and 37.59 ± 9.53 in the normal group, a significant difference ($p < 0.01$). However, there was no significant difference between the three groups. The ON-OFF response PhNR amplitude was correlated with retinal nerve fiber thickness ($r = 0.481$, $r = -0.480$, respectively), and areas under the receiver operating characteristic curve were 0.782, and 0.718, respectively.

Conclusions: There is a potential role for the ON-OFF response PhNR in early detection of glaucomatous damage.

J Korean Ophthalmol Soc 2012;53(8):1104-1111

Key Words: Electrophoretogram, Glaucoma, ON-OFF response, Photopic negative response

Address reprint requests to **Yong Hoon Ohn, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital
#170 Jomaru-ro, Wonmi-gu, Bucheon 420-767, Korea
Tel: 82-32-621-5053, Fax: 82-32-621-5435, E-mail: yhoohn@schmc.ac.kr