

새로운 시신경 테 너비의 규칙을 이용한 정상안과 녹내장안의 구별

이명원¹ · 신종훈² · 기창원³

단국대학교 의과대학 안과학교실¹, 부산대학교 의학전문대학원 안과학교실²,
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 안과학교실³

목적: 정상안과 녹내장안을 대상으로 기존의 시신경 테 너비에 관한 규칙(ISNT rule, 시신경 테 너비가 하측>상측>비측>이측)과 비교하여 새로운 ISNT rule (하측과 상측 시신경 테 너비 중 작은 것>비측과 이측 시신경 테 너비 중 큰 것)의 진단적 유용성에 대해 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 113명 113안의 정상안과 108명 108안의 초기, 중기 녹내장 환자들을 대상으로 하여 입체 시신경사진을 촬영하였다. 입체 시신경사진을 통해 유두함몰 경계를 정한 후 3, 6, 9, 12시 방향의 시신경 테 너비를 측정하였다. 그 결과를 이용하여 기존의 ISNT rule과 새로운 ISNT rule의 정상안과 녹내장안 진단 정확도를 비교하였다.

결과: 113안의 정상안 중 기존의 ISNT rule로 정상 판정된 경우는 58안(51.3%)이며 새로운 ISNT rule로 정상 판정된 경우는 98안(94.2%)이며 108안의 녹내장안 중 기존의 ISNT rule로 녹내장 판정된 경우는 104안(96.3%), 새로운 ISNT rule로 녹내장 판정된 경우는 102안(94.4%)이었다. Cohen's Kappa analysis를 통해 두 진단법의 정확도를 비교해본 결과 새로운 ISNT rule이 기존의 ISNT rule보다 유의하게 높았다($k=0.8102, 0.4713, p<0.001$).

결론: 기존의 ISNT rule에 비해 새로운 ISNT rule은 정상안 및 녹내장안의 진단에 유용하며 임상에서도 손쉽게 사용할 수 있는 방법이다. <대한안과학회지 2014;55(1):93-101>

녹내장의 진단 및 경과 관찰에 있어서 시신경의 자세한 관찰은 가장 중요한 부분이다. 비록 최근 20여 년간 진단적 디지털 영상기술의 발달로 시신경을 보다 정밀하게 관찰할 수 있지만 렌즈를 통한 시신경의 직접적인 관찰과 시신경 사진은 여전히 임상적으로 중요한 위치를 차지하고 있다.^{1,2}

과거 Jonas et al³은 정상안 319안을 대상으로 한 조사결과를 통해 매우 흥미로운 녹내장 진단기준을 발표하였다. 그 내용은 정상적인 시신경의 경우 시신경 중심을 기준으로 수직, 수평방향으로 기준선을 그렸을 때 그 선을 따라 측정되는 시신경 테 너비가 하측이 가장 크며 상측, 비측, 이측 순서대로 얇아진다는 것이다. 이것이 현재도 널리 쓰이고 있는 ISNT rule이다.

비록 현재까지도 ISNT rule은 녹내장을 진단함에 있어

중요한 진단방법으로 널리 이용되고 있으나 최근 진단적 적용의 한계점을 보고하는 연구들이 발표되고 있다. Morgan et al⁴은 최근 연구를 통해 Jonas et al³이 발표한 ISNT rule의 한계점을 보고하였다. 저자들은 기존의 ISNT rule은 정상안의 시신경을 정상으로 구별해내는데 특이도가 떨어지는 진단적 한계가 있다고 하였다.

그러나 ISNT rule은 시신경으로 신경섬유 다발들이 활 모양으로 모여들 때 이측과 비측보다 하측과 상측으로 더 많은 신경섬유 다발들이 모여들어 그 부위가 두껍게 되는 해부학적 상황을 표현한 것이기에 그 가치는 떨어지지 않는다.^{3,5}

이에 본 저자들은 시신경으로 모여든 신경섬유 다발의 해부학적 구조를 근거로 하여 기존의 ISNT rule을 보완할 수 있는 새로운 ISNT rule을 제시하였다. 새로운 ISNT rule은 “상측 또는 하측의 시신경 테 너비 중 작은 것이 이측 또는 비측 시신경 테 너비 중 큰 것보다 크다”는 것이다. 이를 토대로 기존의 ISNT rule과 새로운 ISNT rule을 비교하고 새로운 ISNT rule에 영향을 주는 인자에 대해 알아보고자 한다.

대상과 방법

113명 113안의 정상인들과 108명 108안의 초기, 중기

■ Received: 2013. 6. 27. ■ Revised: 2013. 7. 29.

■ Accepted: 2013. 11. 20.

■ Address reprint requests to **Chang Won Kee, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Samsung Medical Center,
#81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel: 82-2-3410-3569, Fax: 82-2-3410-0074
E-mail: ckee@skku.edu

* This study was presented as a narration at the 109th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2013.

녹내장 환자들을 대상으로 단면적, 후향적, 관측 연구를 시행하였다. 초기, 중기 녹내장 환자군의 경우 삼성서울병원에서 녹내장으로 진단받은 후 정기적으로 외래관찰 중인 환자들을 대상으로 하였다. 정상인 군의 경우 삼성서울병원에서 진료받았으나 녹내장은 없는 것으로 판정된 환자들을 대상으로 하였다. 본 연구는 삼성서울병원의 임상시험심사위원회(IRB)의 승인을 받았다.

모든 정상인 군과 녹내장 환자군은 전반적인 안과검사를 시행하였다. 나안시력, 교정시력과 골드만 압평안압계를 이용하여 안압을 측정하였으며 녹내장 환자군의 경우 약물치료 시작 전 안압을 측정하였다. 세극등 현미경을 통해 전반적인 안과검사 및 4 mirror Zeiss lens를 이용한 전방각 검사를 통해 개방각임을 확인하였다. Swedish Interactive Threshold Algorithm (SITA)을 이용한 30-2 정적시야검사를 시행하였으며(Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, U.S.A.), 입체 시신경 사진(TOPCON TRC 50DX; Topcon Yamagata Co, Japan) 및 동일초점 레이저 검안경검사(HRT-II; Heidelberg Engineering GmbH, Dossenheim, Germany)를 통해 시신경을 관찰하였다. 시야 검사는 주시 상실 20% 미만, 가양성과 가음성 반응이 15% 미만인 경우만을 신뢰할 수 있다고 판단하고 대상으로 하였다.

정상인 군과 녹내장 환자군 중 18세 이하, 시력이 20/40 이하, 안저 사진을 찍기 힘든 유리체나 수정체 혼탁이 있는 경우, 시신경 유두 함몰이 없는 경우는 제외하였고, 합병증 없이 백내장수술을 받은 경우는 대상에 포함하였지만, 기타 녹내장 외에 다른 안과 질환이 있는 경우는 대상에서 제외하였다. 시신경 드루젠(optic disc drusen), 시신경 유두결손증(optic disc coloboma), 나팔꽃 증후군(morning glory syndrome), 시신경 형성부전(optic hypoplasia), 시신경 유두소와(optic pit) 등의 선천적인 시신경의 질환을 동반하였거나, 안과적 수술을 받아 유리체 소실의 과거력이 있는 경우, 고도 근시(>-6D)나 난시(>3D)를 가진 경우, 안압 측정이 믿을 수 없는 경우, 시신경의 공막 둘레를 명확히 구분할 수 없을 정도로 관찰이 힘든 경우, 경사 유두 시신경(tilted disc)의 경우도 대상에서 제외하였다. 경사 유두 시신경의 제외 기준은 시신경의 위아래를 연결하는 수직축이 수직경선을 기준으로 15도 이상 비틀림(torsion)이 있는 경우와, 시신경의 앞뒤를 관통하는 축이 삼차원적으로 기울어져 각을 형성하는 기울어짐(tilting)이 있는 경우로 하였다.⁶

정상인 군은 과거 안과적 질환이 없었던 환자를 대상으로 하였다. 모든 환자들은 안압이 10-21 mmHg의 정상범위이며 녹내장으로 의심될 만한 시신경의 형태를 보이지 않으며 시야검사상에서도 정상으로 판정된 경우만을 포함

시켰다. 녹내장으로 의심될 만한 시신경의 형태가 보이지 않는다는 것은 양안의 수직 유두함몰 비 차이가 0.2 이하, 시신경 테두리에 패인 형태가 없이 완전한 형태를 보이며 망막신경섬유사진(RNFL photo) 및 스펙트럼 영역 빛 간섭 단층촬영(SD-OCT) 상 건강한 망막신경섬유층이 관찰되는 경우로 정의하였다.^{7,8} 정상 시야검사란 신뢰할 수 있는 검사 중 patterned standard deviation이 정상의 95% 내에 속하며 glaucoma hemifield test 상 정상의 99% 내에 속하는 경우로 정의하였다.⁹

녹내장군은 전방각경 검사상 개방각이며 망막신경섬유층의 결손과 일치되는 시신경 테의 패임(notching or excavation), 시야검사상 반복적으로 나타나는 녹내장성 시야결손이 보이는 경우를 포함시켰다. 녹내장성 시야결손이란 신뢰할 수 있는 검사 중 Humphrey 자동시야계를 이용한 최소한 2회 이상의 중심 30-2 시야검사 결과 pattern deviation plot에서 코쪽 수평경선 주위는 포함하되 나머지 부위에서는 가장자리가 아닌 위치에 5 dB 이상으로 감도가 저하된 역치가 3점 이상 인접해 있고 그 중 한 점이 10 dB 이상 감도 저하가 있거나, 10 dB 이상의 감도 저하가 2점 이상 인접해 있는 경우, 코쪽에 수평경선을 경계로 대칭되는 위치에 있는 점과 비교하였을 때 10 dB 이상 감도 저하의 차이가 있는 점이 2개 이상 인접하여 있는 경우로 정하였다.⁹ 녹내장의 진행 정도는 시야검사서 MD값이 -12

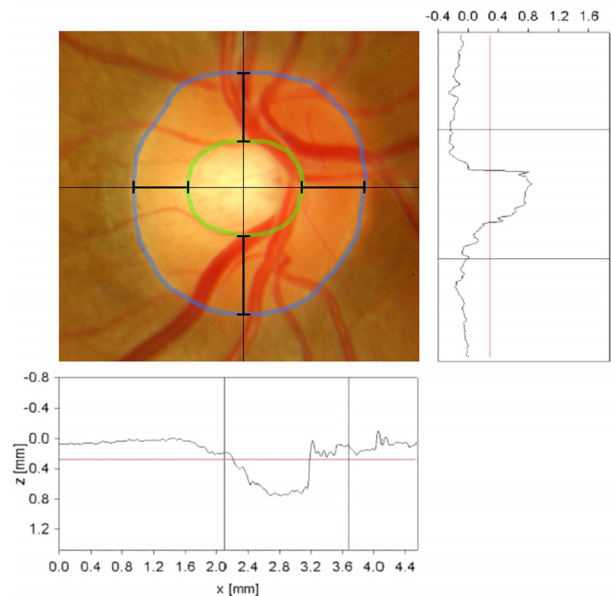


Figure 1. Clinical assessment of the ISNT rule for a normal optic nerve. The classic ISNT rule is that the neuroretinal rim width is greatest in the order, inferior > superior > nasal > temporal. The modified ISNT rule is that the neuroretinal rim width shows the smaller of inferior and superior is greater than the larger of nasal and temporal.

dB 이내의 초기와 중기 녹내장을 대상으로 하였다.⁹

입체 시신경 사진을 통해 시신경 함몰부위의 경계를 그린 후 2명의 녹내장 전임의가 각각 3, 6, 9, 12시 방향의 시신경 테의 너비를 동일초점 레이저 검안경검사(HRT)로 측정된 시신경 직경길이를 참조하여 ImageJ[®]를 이용해 측정하였으며 각각 측정된 수치는 평균을 내어 사용하였다. 측정된 수치를 통해 기존의 ISNT rule과 새로운 ISNT rule의 부합여부를 확인하였다. 비측 시신경 테 측정시 중심망막혈관은 포함시키지 않았다(Fig. 1).

또한 시신경 유두함몰의 형태에 따라 두 가지의 하위집단으로 나누었다. 하나는 이측으로 편평한 경사(temporal flat slope)를 가진 유두함몰이고(Fig. 2A) 다른 하나는 “punched out” 형태의 유두함몰을 가진 경우이다(Fig. 2B).

기존의 ISNT rule과 새로운 ISNT rule에 대한 비교는 특이도, 민감도, 양성예측률, 음성예측률, Kappa analysis를 이용한 일치도를 구하여 알아보았다. 새로운 ISNT rule에 영향을 주는 인자 분석은 Mann-Whitney test를 이용한 단변량분석(univariate analysis)과 logistic regression with Firth's penalized ML method를 이용한 다변량분석(multivariate analysis)을 통해 알아보았다. 단변량분석의 경우 일부 항목의 크기가 10개 미만으로 매우 작아서 비모수 통계(nonparametric method)를 사용하여 분석하였으며 녹내장 여부를 기준으로 나눈 subgroup analysis로 인하여

상승하는 1종 오류율을 보정하기 위하여 Bonferroni's correction을 수행하였다. p 값이 0.05 미만일 경우 유의하다고 판정하였다.

결 과

정상인 113안을 대상으로 기존의 ISNT rule은 58안이 정상으로 옳게 판정되었으며(51.3%) 새로운 ISNT rule은 98안이 정상으로 옳게 판정되었다(86.7%, Table 1). 녹내장인 108안을 대상으로 기존의 ISNT rule은 104안이 녹내장으로 옳게 판정되었으며(96.3%) 새로운 ISNT rule은 102안이 녹내장으로 옳게 판정되었다(94.4%, Table 1). 기존의 ISNT rule과 새로운 ISNT rule의 결과를 비교해 본 결과 새로운 ISNT rule이 특이도, 양성예측도, 우연히 발생할 가능성을 보정한 일치도를 나타내는 카파값은 기존의 ISNT rule보다 유의하게 높았으며, 민감도와 음성예측도는 모두 90% 이상으로 둘 다 높았다(Table 2).

새로운 ISNT rule의 판정에 영향을 미치는 인자들을 알아보기 위해 단변량 분석과 다변량 분석을 시행하였다. 단변량 분석에서 정상인 113안 중 새로운 ISNT rule에 의해 정상으로 판정된 군과 녹내장으로 잘못 판정된 군을 서로 비교해본 결과 두 군간 나이, 성별, 굴절력, 안압, 시야결손의 정도, 중심각막두께, 시신경의 수평과 수직직경, 시신경



Figure 2. (A) Optic disc having a cup with temporal flat slope, (B) Optic nerve head with steep, punched-out optic cup.

Table 1. Agreement of the modified ISNT rule and the classic ISNT rule in normal group and glaucoma group

		Classic ISNT rule		Modified ISNT rule	
		Normal	Glaucoma	Normal	Glaucoma
Diagnosis	Normal	58 (51.3%)	55 (48.7%)	98 (86.7%)	15 (13.3%)
	Glaucoma	4 (3.7%)	104 (96.3%)	6 (5.6%)	102 (94.4%)

Table 2. Comparison of the modified ISNT rule with the classic ISNT rule

	Classic ISNT rule	Modified ISNT rule	p-value
Sensitivity	0.963	0.944	0.68*
Specificity	0.513	0.867	0.00*
Positive predictive value	0.654	0.872	0.00†
Negative predictive value	0.935	0.942	0.82‡
Kappa	0.471	0.887	0.00*

*McNemar's test; †Bennett's method; ‡Cohen's Kappa analysis.

Table 3. Patient demographics and ocular findings by diagnosis using the modified ISNT rule and results of univariate analysis (normal group, n = 113)

Characteristic	Modified ISNT rule		p-value
	Normal (n = 98)	Glaucoma (n = 15)	
Age (years)	51.0 ± 13.2	49.3 ± 11.6	1.00*
Range	19 to 77	29 to 66	
Sex (no, %)			0.11†
Female	46 (47)	11 (73)	
Male	52 (53)	4 (27)	
Refractive error (spherical equivalent) (diopters)	-1.65 ± 2.20	-1.48 ± 2.20	1.00*
Range	-8.00 to 3.00	-5.75 to 1.50	
Intraocular pressure (mm Hg)	14.9 ± 3.0	14.0 ± 2.6	0.50*
Range	9 to 23	10 to 18	
Average visual field measures			
Mean deviation (dB)	-0.11	-0.41	0.73*
Range	-6.88 to 3.22	-3.02 to 2.55	
Central corneal thickness (mm)	532.2 ± 36.7	522.8 ± 38.4	0.98*
Range	454 to 623	427 to 576	
Diameter			
Horizontal (mm)	1.77 ± 0.26	1.80 ± 0.21	1.00*
Range	0.96 to 2.55	1.43 to 2.23	
Vertical (mm)	1.82 ± 0.20	1.82 ± 0.19	1.00*
Range	1.25 to 2.28	1.48 to 2.12	
CD ratio			
Horizontal	0.69 ± 0.10	0.66 ± 0.10	0.23*
Range	0.39 to 0.88	0.51 to 0.77	
Vertical	0.54 ± 0.11	0.60 ± 0.10	0.16*
Range	0.27 to 0.71	0.44 to 0.74	
Cup shape (no, %)			1.00†
Punched-out cup	68 (69)	10 (67)	
Cup with temporal flat slopes	30 (31)	5 (33)	
Rim thickness			
Inferior (mm)	0.43 ± 0.09	0.38 ± 0.10	0.26*
Range	0.26 to 0.67	0.23 to 0.55	
Superior (mm)	0.41 ± 0.08	0.34 ± 0.06	0.01*
Range	0.26 to 0.59	0.24 to 0.46	
Nasal (mm)	0.31 ± 0.07	0.37 ± 0.06	0.01*
Range	0.17 to 0.52	0.27 to 0.47	
Temporal (mm)	0.22 ± 0.09	0.24 ± 0.07	1.00*
Range	0 to 0.41	0.15 to 0.37	
Diameter vertical / diameter horizontal	1.04 ± 0.09	1.01 ± 0.09	0.78*
Range	0.83 to 1.30	0.89 to 1.21	

Values are presented as mean ± SD.

*Mann-Whitney test; †Fisher exact test.

유두함몰의 형태엔 유의한 차이를 보이지 않았다. 녹내장으로 잘못 판정된 군이 정상으로 판정된 군보다 수평 유두함몰

비(CD ratio)가 더 작고 수직 유두함몰 비가 더 큰 결과를 보였으나 통계학적으로 유의하진 않았다($p>0.05$, Table 3).

Table 4. Patient demographics and ocular findings by diagnosis using the modified ISNT rule and results of univariate analysis (glaucoma group, n = 108)

Characteristic	Modified ISNT rule		p-value
	Normal (n = 6)	Glaucoma (n = 102)	
Age (years)	54.5 ± 6.4	58.2 ± 13.6	0.87*
Range	44 to 63	29 to 88	
Sex (no, %)			0.40†
Female	4 (67)	37 (36)	
Male	2 (33)	65 (64)	
Refractive error (spherical equivalent), diopters	-0.25 ± 0.50	-1.79 ± 2.90	0.64*
Range	-0.75 to 0.50	-13.25 to 2.00	
Intraocular pressure (mm Hg)	16.2 ± 2.6	17.9 ± 4.4	0.65*
Range	14 to 21	10 to 37	
Average visual field measures			
Mean deviation (dB)	-3.91	-6.32	0.88*
Range	-9.92 to -1.59	-29.19 to 1.94	
Central corneal thickness (mm)	516.2 ± 31.9	521.2 ± 35.2	1.00*
Range	455 to 535	418 to 616	
Diameter			
Horizontal (mm)	1.88 ± 0.23	1.77 ± 0.25	0.49*
Range	1.63 to 2.17	1.19 to 2.72	
Vertical (mm)	1.97 ± 0.18	1.85 ± 0.20	0.22*
Range	1.70 to 2.21	1.43 to 2.58	
CD ratio			
Horizontal	0.81 ± 0.10	0.74 ± 0.07	0.03*
Range	0.65 to 0.87	0.56 to 0.88	
Vertical	0.75 ± 0.08	0.76 ± 0.06	1.00*
Range	0.60 to 0.82	0.57 to 0.90	
Cup shape (no, %)			1.00†
Punched-out cup	3 (50)	73 (72)	
Cup with temporal flat slopes	3 (50)	29 (28)	
Rim thickness			
Inferior (mm)	0.25 ± 0.11	0.20 ± 0.08	0.30*
Range	0.17 to 0.44	0.08 to 0.45	
Superior (mm)	0.24 ± 0.07	0.24 ± 0.07	1.00*
Range	0.14 to 0.34	0.05 to 0.40	
Nasal (mm)	0.18 ± 0.07	0.25 ± 0.07	0.04*
Range	0.12 to 0.29	0.11 to 0.48	
Temporal (mm)	0.17 ± 0.08	0.21 ± 0.06	0.26*
Range	0.10 to 0.32	0.07 to 0.38	
Diameter vertical / diameter horizontal	1.05 ± 0.05	1.06 ± 0.13	1.00*
Range	1.00 to 1.12	0.79 to 1.48	

Values are presented as mean ± SD.

*Mann-Whitney test; †Fisher exact test.

시신경 테의 너비를 각각 비교해본 결과 녹내장으로 잘못 판정된 군이 상측 너비가 유의하게 작고 비측 너비가 유의하게 컸다($p < 0.05$, Table 3).

단변량 분석에서 녹내장인 108안 중 정상으로 잘못 판정된 군과 녹내장으로 판정된 군을 서로 비교해 본 결과 두 군간 나이, 성별, 굴절력, 안압, 시야결손의 정도, 중심막막 두께, 시신경의 수평과 수직직경, 시신경 유두함몰의 형태엔 유의한 차이를 보이지 않았다. 정상으로 잘못 판정된 군이 녹내장으로 판정된 군보다 수평 유두함몰 비가 유의하

게 크게 나타났고($p < 0.05$) 수직 유두함몰 비는 큰 차이가 없었다. 시신경 테의 너비를 각각 비교해본 결과 정상으로 잘못 판정된 군이 비측 너비가 유의하게 작았고($p < 0.05$) 하측 너비는 컸으나 통계학적으로 유의하진 않았다($p < 0.05$, Table 4).

정상인 113안과 녹내장인 108안에 대해 다변량 분석을 시행한 결과 정상과 녹내장을 판정하는데 나이, 성별, 굴절력, 안압, 시야결손의 정도, 시신경의 수평과 수직 직경, 시신경 유두 함몰의 형태는 큰 영향을 주지 않았다. 그러나

Table 5. Results of multivariate analysis using logistic regression analysis (normal group)

	Odds ratio	97.5 % Confidence limits	p-value*
Age	0.99	0.92-1.08	1.00
Male (ref: female)	0.66	0.11-3.94	1.00
Refractive error (spherical equivalent)	0.94	0.58-1.53	1.00
IOP > 18 mm Hg (ref: IOP ≤ 18 mm Hg)	0.67	0.07-6.78	1.00
Mean deviation	1.00	0.64-1.58	1.00
Central corneal thickness	1.01	0.98-1.03	1.00
Cup shape	2.89	0.37-22.37	0.49
Punched-out cups (ref: Cups with temporal flat slopes)			
Horizontal diameter (ref: ≤1.7 mm)			
1.7-1.8 mm	0.44	0.03-5.76	0.95
> 1.8 mm	0.19	0.01-3.45	0.39
Vertical diameter (ref: ≤1.7 mm)			
1.7-1.8 mm	0.79	0.04-15.50	1.00
> 1.8 mm	1.73	0.08-36.17	1.00
Vertical diameter / horizontal diameter	0.40	0.09-1.73	0.32
Horizontal CD ratio	0.06 [†]	0.01-0.42	0.00
Vertical CD ratio	15.55 [†]	2.24-108.01	0.00

*Logistic regression with Firth's penalized ML method; [†]For each increase of 0.1 in CD ratio.

Table 6. Results of multivariate analysis using logistic regression analysis (glaucoma group)

	Odds Ratio	97.5% Confidence Limits	p-value*
Age	1.04	0.97-1.11	0.44
Male (ref: female)	1.72	0.39-7.69	0.83
Refractive error (spherical equivalent)	0.86	0.62-1.18	0.56
IOP > 18 mm Hg (ref: IOP ≤ 18 mm Hg)	1.62	0.32-8.15	1.00
Mean deviation	0.99	0.84-1.17	1.00
Central corneal thickness	1.00	0.98-1.02	1.00
Cup shape	0.78	0.14-4.32	1.00
Punched-out cups (ref: Cups with temporal flat slopes)			
Horizontal diameter (ref: ≤1.7 mm)			
1.7-1.8 mm	1.63	0.19-14.03	1.00
> 1.8 mm	1.13	0.1-12.73	1.00
Vertical diameter (ref: ≤1.7 mm)			
1.7-1.8 mm	1.14	0.06-20.32	1.00
> 1.8 mm	0.68	0.04-11.58	1.00
Vertical diameter / horizontal diameter	0.88	0.33-2.39	1.00
Horizontal CD ratio	0.25 [†]	0.05-1.27	0.19
Vertical CD ratio	3.48 [†]	0.66-18.28	0.11

*Logistic regression with Firth's penalized ML method; [†]For each increase of 0.1 in CD ratio.

정상인 군에서 수직 유두함몰 비가 0.1 클수록 녹내장으로 오진되는 정도가 16배 정도 높았으며 수평 유두함몰 비는 작을수록 녹내장으로 오진되었다($p < 0.05$, Table 5). 녹내장 군에서도 비슷한 결과를 보였으나 통계학적으로 유의하지 않았다($p > 0.05$, Table 6).

고 찰

Jonas et al³이 발표한 시신경 테의 너비가 하측이 제일 두껍고 상측, 비측, 이측 순서대로 얇아진다는 ISNT rule은 현재 널리 쓰이고 있는 녹내장 진단의 원칙이다. 그러나 최

근 연구에서 ISNT rule의 한계점들이 밝혀졌다. Morgan et al⁴은 ISNT rule이 정상 시신경을 구별해내는데 특이도가 떨어지며 개방각 녹내장 진단에 제한점이 있다고 보고하였고 Budde et al¹⁰은 정상인 193안에서 시신경 테의 너비가 가장 두꺼운 부위가 하측이 아닌 경우가 37.8%이며 이 중 상측이 가장 두꺼운 경우가 24.9%라고 보고하였다. Harizman et al¹¹은 정상인 66안 중 ISNT rule을 어기는 경우가 21%로 하였으며 The Chennai Glaucoma Study¹²에서는 정상인 623안 중 38안(7.1%)의 경우 하측 시신경 테의 너비가 상측보다 작다고 발표하였다.

본 연구의 목적은 기존의 ISNT rule을 보완하여 “수직방

향으로 존재하는 시신경 테의 너비 중 얇은 부위가 수평방향으로 존재하는 시신경 테의 너비 중 두꺼운 것보다 더 두껍다.”는 새로운 ISNT rule을 만들어 기존의 ISNT rule과 진단적 가치를 비교해보는 것이다. 그 결과 새로운 ISNT rule이 기존의 ISNT rule 보다 특이도, 양성예측도가 높았으며 1에 가까울수록 일치도가 높아지는 카파 분석에서 유의하게 높은 일치도를 보였다(Table 1, 2). 이는 새로운 ISNT rule이 기존의 ISNT rule보다 정상과 녹내장을 정확히 진단해 낸다고 볼 수 있다. 또한 민감도도 기존의 ISNT rule 만큼 높게 측정되어 진단적 기준으로서 효용성이 높다고 하겠다.

단변량 분석 결과 정상인 군에서 녹내장으로 오진된 환자는 정상으로 진단된 군보다 상측 시신경 테 너비가 더 얇고 비측 시신경 테 너비가 더 두꺼워 녹내장으로 오진되었다. 이는 The Chennai glaucoma study에 나타난 정상 시신경 형태에서 이유를 찾아볼 수 있다.¹² The Chennai glaucoma study상 정상인 534안 중 426안(79.77%)이 이측 시신경 테의 너비가 제일 얇고 43안(8.05%)이 이측보다 비측이 얇으며 44안(8.24%)이 이측보다 상측이 얇고 5안(0.94%)이 이측보다 하측이 얇았다. 16안(3%)은 이측보다 얇은 곳이 두 군데 이상이었다. 특히 시신경유두가 수평타원형(horizontally oval shape)일수록 이측이 아닌 다른 부위가 가장 얇다고 보고하였다. 이는 앞의 결과에서 보여준 수직/수평 직경비율이 클수록 오진률이 낮은 것과 일치하는 내용이다(Table 3). 또한 녹내장 군에서 정상으로 오진된 경우 수평 유두함몰 비가 더 크고 비측 시신경 테 너비가 더 얇았는데 비측 시신경 테 너비가 상, 하측 시신경 테보다 얇아 정상으로 오진된 것으로 볼 수 있다(Table 4).

다변량 분석 결과 정상인 군에서 수직방향 유두함몰 비가 0.1 커질수록 녹내장 오진 정도가 약 16배 증가하며 수평방향 유두함몰 비가 커질수록 오진 정도는 감소되었으며 녹내장군에서도 통계학적으로 유의하진 않으나 수직방향 유두함몰 비가 커질수록 녹내장으로 진단되는 경우가 많았다(Table 5, 6). 위의 결과들을 보면 새로운 ISNT rule은 수직방향 시신경 테 너비가 수평방향에 비해 얇을수록 정상을 녹내장으로 오진할 가능성이 높다는 것을 의미한다. 그러나 이는 기존의 ISNT rule도 가지고 있는 한계점이다.⁵

본 연구에서 시신경 유두 함몰의 형태를 기존의 ISNT rule을 처음 제시한 연구와 같이 분류하여 분석하였다.³ 단변량, 다변량 분석 결과 이런 형태의 차이는 새로운 ISNT rule에 영향을 주는 인자는 아니었다. 본 연구에서 “punched out” 형태의 유두함몰이 70% 정도를 차지하는데 일반적으로 “punched out” 형태의 유두함몰은 대부분 일반적인 시신경보다 직경이 크고 유두함몰도 큰 형태를 보인다.³ 이런

경우 실제로 녹내장이 없으면서도 기존의 ISNT rule상 녹내장으로 판단되는 경우가 많다.^{11,13-15} 이유는 시신경 직경이 큰 경우 시신경 유두함몰도 같이 커지게 되기 때문이라고 하였다.¹⁶⁻¹⁹ 게다가 시신경 직경이 커지면 시신경 테의 너비가 상대적으로 얇아지게 되어 시신경 축삭 돌기의 소실 없이도 얇은 시신경 테를 가지게 된다. 시신경 직경에 비례하여 시신경 테의 너비가 얇아지며 이런 경우 기존의 ISNT rule의 부합률이 떨어지게 된다.¹⁵ 본 연구에서 기존의 ISNT rule이 과거의 연구보다 낮은 부합률을 보인 것도 이런 이유 때문일 것으로 생각된다.^{11,13,14}

위와 같은 형태의 시신경의 경우 임상에서 정상과 녹내장의 명확한 구별이 쉽지 않아 여러 가지 다른 검사들이 추가적으로 필요하게 된다. 그러나 모든 병원에서 다양한 검사 장비들을 갖춰놓기가 쉽지 않고 기존의 ISNT rule을 이용하여 진단을 내리는 경우 부합되는 정도가 낮아 녹내장으로 잘못 판단될 수 있게 된다. 그러나 새로운 ISNT rule은 연구 결과에서 볼 수 있듯이 이런 경우에도 기존의 ISNT rule에 비해 진단의 정확도가 높아 정상과 녹내장의 정확한 판단에 도움이 될 것으로 생각된다.

본 연구의 한계점은 단면적, 후향적 연구이고 연구 대상의 수가 적다. 그리고 환자 선택에 있어 녹내장 환자는 엄격한 기능적 기준에 근거하여 정의하였으나 정상안은 정기적인 안과 검사상 포함되어 있는 시신경 정보를 배제하지 못하여 새로운 ISNT rule에 부합되는 시신경만 선별해서 뽑게 되는 오류가 생길 수 있다는 것이다. 그러나 본 결과상 정상안의 경우에도 10% 이상이 새로운 ISNT rule에 부합되지 않는 것을 봤을 때 이 오류는 크지 않을 것으로 생각된다. 향후 대규모 단위의 연구를 통해 새로운 ISNT rule의 유용성을 평가하는 것이 필요하다.

결론적으로 기존의 ISNT rule에 비해 새로운 ISNT rule은 정상안 및 녹내장안의 진단에 유용하며 임상에서도 손쉽게 사용할 수 있는 방법이라고 생각된다.

REFERENCES

- 1) Bowd C, Weinreb RN, Zangwill LM. Evaluating the optic disc and retinal nerve fiber layer in glaucoma. I: Clinical examination and photographic methods. *Semin Ophthalmol* 2000;15:194-205.
- 2) Caprioli J. Clinical evaluation of the optic nerve in glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994;92:589-641.
- 3) 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.
- 4) Morgan JE, Bourtsoukli I, Rajkumar KN, et al. The accuracy of the inferior>superior>nasal>temporal neuroretinal rim area rule for diagnosing glaucomatous optic disc damage. *Ophthalmology* 2012;119:723-30.

- 5) Per OL, Goran BS, Paal AN, et al. Use of the ISNT rule for optic disc evaluation in 40 to 79 year old. SJOVS 2010;3:16-22.
- 6) Vongphanit J, Mitchell P, Wang JJ. Population prevalence of tilted optic disks and the relationship of this sign to refractive error. Am J Ophthalmol 2002;133:679-85.
- 7) Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. Br J Ophthalmol 2002;86:238-42.
- 8) Vijaya L, George R, Baskaran M, et al. Prevalence of primary open-angle glaucoma in an urban south Indian population and comparison with a rural population. The Chennai Glaucoma Study. Ophthalmology 2008;115:648-54.e1.
- 9) Anderson DR, Patella VM. Automated static perimetry, 2nd ed. Mosby: St. Louis, 1999;152-3.
- 10) Budde WM, Jonas JB, Martus P, Gründler AE. Influence of optic disc size on neuroretinal rim shape in healthy eyes. J Glaucoma 2000;9:357-62.
- 11) Harizman N, Oliveira C, Chiang A, et al. The ISNT rule and differentiation of normal from glaucomatous eyes. Arch Ophthalmol 2006;124:1579-83.
- 12) Arvind H, George R, Raju P, et al. Neural rim characteristics of healthy South Indians: the Chennai Glaucoma Study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49:3457-64.
- 13) Sihota R, Srinivasan G, Dada T, et al. Is the ISNT rule violated in early primary open-angle glaucoma--a scanning laser tomography study. Eye (Lond) 2008;22:819-24.
- 14) Jonas JB, Mardin CY, Gründler AE. Comparison of measurements of neuroretinal rim area between confocal laser scanning tomography and planimetry of photographs. Br J Ophthalmol 1998;82:362-6.
- 15) Pogrebniak AE, Wehrung B, Pogrebniak KL, et al. Violation of the ISNT rule in Nonglaucomatous pediatric optic disc cupping. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010;51:890-5.
- 16) 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.
- 17) Sekhar GC, Prasad K, Dandona R, et al. Planimetric optic disc parameters in normal eyes: a population-based study in South India. Indian J Ophthalmol 2001;49:19-23.
- 18) Kee C, Koo H, Ji Y, Kim S. Effect of optic disc size or age on evaluation of optic disc variables. Br J Ophthalmol 1997;81:1046-9.
- 19) Garway-Heath DF, Ruben ST, Viswanathan A, Hitchings RA. Vertical cup/disc ratio in relation to optic disc size: its value in the assessment of the glaucoma suspect. Br J Ophthalmol 1998;82:1118-24.

=ABSTRACT=

Discriminating Between Normal and Glaucomatous Eyes Using the Modified ISNT Rule

Myung Won Lee, MD¹, Jong Hoon Shin, MD², Chang Won Kee, MD, PhD³

Department of Ophthalmology, Dankook University School of Medicine¹, Cheonan, Korea

Department of Ophthalmology, Pusan National University School of Medicine², Busan, Korea

Department of Ophthalmology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine³, Seoul, Korea

Purpose: To evaluate the diagnostic ability of the modified ISNT rule (disc rim thickness of the smaller of inferior and superior > the larger of nasal and temporal) for normal and glaucomatous eyes compared to the classic ISNT rule (disc rim thickness of inferior > superior > nasal > temporal).

Methods: Color stereo optic disc photographs of 113 normal subjects and 108 open angle glaucoma patients with early and moderate stage were morphometrically evaluated. The classic ISNT rule and the modified ISNT rule were assessed by masked evaluation of disc photographs at the 3, 6, 9 and 12 o'clock positions.

Results: Among normal subjects, 58 of 113 eyes (51.3%) were normal and in open angle glaucoma patients, 104 of 108 eyes (96.3%) were abnormal with the classic ISNT rule. Among normal subjects, 98 of 113 eyes (94.2%) were normal and in open angle glaucoma patients, 102 of 108 eyes (94.4%) were abnormal with the modified ISNT rule. The modified ISNT rule was more accurate than the classic ISNT rule in terms of Cohen's Kappa analysis used for discriminating between normal and glaucomatous eyes.

Conclusions: The modified ISNT rule is useful for differentiating between normal and glaucomatous optic nerves and easily applied in clinical practice.

J Korean Ophthalmol Soc 2014;55(1):93-101

Key Words: ISNT rule, Neuroretinal rim, Optic cup, Optic disc, Stereoscopic disc photography

Address reprint requests to **Chang Won Kee, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Samsung Medical Center
#81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel: 82-2-3410-3569, Fax: 82-2-3410-0074, E-mail: ckee@skku.edu