

단안 분지망막정맥폐쇄 환자의 무증상 반대안에서 안구관류압의 일중변동

박창현¹ · 박혜영¹ · 윤재윤² · 박찬기¹

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 안과학교실¹, 새빛안과병원²

목적: 단안 분지망막정맥폐쇄 환자에서 혈압, 안압, 안구관류압의 일중 변동을 정상인과 비교하여 차이점을 알아보고자 하였다.
대상과 방법: 전향적 환자-대조군 연구로 50명의 단안 분지망막정맥폐쇄 환자와 50명의 정상인을 대상으로 연구를 진행하였으며, 모든 대상자는 빛간섭단층촬영(OCT)을 포함한 종합적인 안과 검사를 진행하였다. 혈압, 안압을 아침 8시, 10시, 오후 2시, 6시에 하루 4회 측정하였으며, 혈압과 안압의 평균과 변동치, 평균동맥압, 평균안구관류압, 이완기안구관류압을 분지망막정맥폐쇄 환자의 무증상 반대안과 대조군의 정상안을 비교 분석하였다.
결과: 망막신경섬유층 두께의 평균은 대조군에 비하여 분지망막정맥폐쇄 환자의 무증상 반대안에서 유의하게 감소되어 있었다($p < 0.001$). 평균안압, 안압변동치는 차이가 없었으나, 혈압 변동치(수축기 혈압 변동치, $p = 0.045$, 이완기 혈압 변동치, $p = 0.037$) 그리고 평균동맥압변동치($p = 0.011$)는 분지망막정맥폐쇄 환자에서 훨씬 더 크게 측정되었다. 평균안구관류압과 이완기안구관류압의 평균은 두 군에 차이가 없었으나, 평균안구관류압의 변동치($p < 0.001$)와 이완기안구관류압의 변동치($p < 0.001$)는 분지망막정맥폐쇄 환자에서 유의하게 증가되어 있었다. 혈압, 평균동맥압, 평균안구관류압, 이완기안구관류압의 평균과 변동치는 분지망막정맥폐쇄 환자의 무증상 반대안에서 망막신경섬유층의 평균 두께 감소와 관련성을 보였다.
결론: 본 연구 결과를 통해, 단안 분지망막정맥폐쇄 환자의 무증상 반대안은 녹내장성 손상이 진행할 위험성이 있다는 것을 보여준다. (대한안과학회지 2014;55(2):237-246)

망막정맥폐쇄(Retinal vein occlusion)와 녹내장 또는 안압 상승과의 관련성은 임상증례시리즈,¹⁻³ 환자 대조군 연구,⁴⁻⁶ 임상시험연구⁷⁻¹⁰ 등 여러 연구를 통해 알려져 왔다. 녹내장의 유병률은 일반인보다 망막정맥폐쇄 환자에서 훨씬 더 높았고,¹¹ 일부 환자 대조군 연구의 보고에 따르면, 망막정맥폐쇄 환자의 반대안에서 녹내장의 과거력이 훨씬 흔하다고 하였다.^{12,13} 이는 안압 상승이 혈관을 압박하여 내막층 증식을 유도하면서, 망막 혈관벽이 망가지게 되는 것으로 추정해 왔다. 시신경유두함몰은 시신경유두의 망막 혈관의 변형을 가져와 망막 정맥이 폐쇄될 수 있다. 비록 정확한 기전은 확인되지 않았지만, 망막정맥폐쇄와 녹내장의 관련성이 인정되고 있고, 두 질환은 병태생리학적 공통점을 가지고 있는 것으로 생각되고 있어서, 두 질환의 관계는 인과 관계라기보다는 공통적인 기전을 가진 결과라고 볼 수

있다.¹

최근에 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 동맥경화와 같은 전신 질환의 혈관 병태생리학에 대한 연구는 녹내장과 망막정맥폐쇄 두 질환 모두에 설명 가능한 기전을 제시했다. 이런 전신 질환에서 발생하는 혈관 조절의 이상, 자율조절기능의 이상은 결국 망막정맥폐쇄와 녹내장성 시신경 병증에도 적용할 수 있다. 원발성개방각녹내장에서 안구 혈류의 자율조절기능의 이상이 생기며,^{14,15} 안구관류압의 일중 변동은 원발성개방각녹내장과 정상 안압 녹내장의 위험인자로 생각되고 있다.^{16,17} 여러 연구에서 망막정맥폐쇄의 종류별로 안구 혈류 변화를 보고하였는데, 안구의 동맥과 정맥 혈류는 망막정맥폐쇄가 발병하면서 변화가 생겨 무증상인 반대안에서도 유의한 안구 혈류 감소가 관찰되었다.^{18,19} 이 결과는 녹내장과 유사하게 망막정맥폐쇄 환자에서도 결국 망막신경절세포의 손상으로 이어지는 혈관 관련 병리 기전을 제시하였다. 따라서 우리는 만약 망막정맥폐쇄와 녹내장이 동일한 전신적 위험 인자를 가진다면, 이는 공통적인 병리 기전을 가진다는 것을 암시하며 분지망막정맥폐쇄 환자의 반대안에서도 유사한 변화가 나타날 것이라는 가정 하에 분지망막정맥폐쇄 환자에서 혈압, 안압의 일중변동을 측정하였으며, 무증상 반대안의 안구관류압을 계산하여, 동일한

■ Received: 2013. 7. 19. ■ Revised: 2013. 8. 4.

■ Accepted: 2013. 12. 7.

■ Address reprint requests to **Chan Kee Park, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, The Catholic University of
Korea Seoul St. Mary's Hospital, #222 Banpo-daero, Seocho-gu,
Seoul 137-701, Korea
Tel: 82-2-2258-1188, Fax: 82-2-599-7405
E-mail: ckpark@catholic.ac.kr

연령대의 정상안과 비교하여 분석하였다.

대상과 방법

본 연구는 전향적인 환자 대조군 연구로 계획되었으며, 단안 분지망막정맥폐쇄 환자와 동일한 연령대의 정상인의 두 군을 비교 분석하였다. 연구 참여자들은 2010년 2월부터 2010년 9월까지 본원에서 모집되었으며, 흡연자, 고혈압 이외의 전신 또는 안구 혈류에 영향을 끼칠 수 있는 질환을 가지고 있는 자, 이전에 또는 현재 녹내장 안약을 사용 중인 자, 당뇨 환자 등은 대상에서 제외하였다. 그러나 항고혈압제와 그 외 혈액학적 개선을 위한 약제를 복용 중인 대상은 포함시켰다. 분지망막정맥폐쇄 외에 다른 안질환을 가진 환자와 백내장을 제외한 안구 수술을 한 사람은 제외시켰다. 분지망막정맥폐쇄 환자 중 레이저광응고술을 받은 환자는 망막신경섬유층에 영향을 끼칠 수 있어 제외시켰다.

본 연구는 참여자들에게 연구에 대한 충분한 설명과 함께 사전 동의 하에 진행되었으며, 가톨릭대학교 의과대학 서울 성모병원의 연구윤리위원회의 지침과 Declaration of Helsinki를 준수하며 진행하였다.

각 참여자들은 1.0% tropicamide와 5% phenylephrine으로 산동한 후, 간접검안경을 이용한 Stereoscopic fundus examination과 Superfield lens (Volk Optical, Mentor, OH, USA)를 이용한 세극등현미경 검사를 포함한 종합적인 안과 검사를 진행하였다. 무산동 안저 카메라(TRCNW-5; Topcon, Tokyo, Japan)를 이용하여 양안 안저사진(45°)을 촬영하였고 최대 산동 후 Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)를 이용하여 Optic Disc Cube 200×200 프로그램으로 촬영을 하였다. 검사 상 신호강도가 <6, overt misalignment of the surface detection algorithm이 연속된 A-scan에서 15% 이상 또는 cumulative A-scan에서 20% 이상, overt decentration of the measurement circle location이 있는 poor-quality scan은 연구에서 제외시켰다. 또한 measurement circle 안에서 horizontal eye movement가 있으면 제외시켰다. 모든 이미지는 동일한 숙련된 검사자에 의해 시행되었으며, 24-2 Swedish Interactive Threshold Algorithm standard program (Humphrey Visual Field analyzer; Carl Zeiss-Meditec, Inc., Dublin, CA)을 이용하여 achromatic automated perimetry를 시행하였다.

분지망막정맥폐쇄의 유무는 간접 검안경과 세극등현미경검사, 컬러안저사진에 근거하여 진단하였으며, 폐쇄된 정맥 부분이 망막에 국소적으로 있으면서, 망막 출혈이 상충

부 또는 심층부에 흩어져 있으면서 정맥 확장, 망막내미세혈관이상, 폐쇄되거나 혈관초 형성된 혈관 등의 특징이 있는 경우로 정의하였다.

상기 검사들을 통해 분지망막정맥폐쇄 환자나 대조군에서 녹내장이 의심된다면, 연구에서 제외시켰다. 녹내장 소견으로는 미만성 또는 국소적인 시신경유두 변연부 두께 감소, 시신경유두 출혈, 패임 등의 시신경 유두에 변화가 있거나, 수직 시신경유두함몰비가 0.6 이상, 또는 양안 시신경유두함몰비 차이가 0.2 이상인 경우이면서 상응하는 녹내장성 시야 검사 이상 소견이 있을 경우로 판단하였다. 본 연구의 자료 분석에 포함된 대상들은 시신경 유두의 변화는 없고 다만 망막에 국소적인 시신경섬유층 두께 감소를 보이는 증례들만을 포함하였다.

혈압과 안압은 아침 8시, 10시, 오후 2시, 6시 하루 4회 측정하였으며, 모든 참여자는 계단 오르는 등의 혈압을 높일 수 있는 행동은 금지되었다. 식사는 오후 12시 30분에 하되, 알콜, 차, 커피, 짠 음식 등의 혈압에 영향을 주는 음식을 피하도록 하였다. 한 검사자에 의해 모든 측정이 이뤄졌으며, 혈압은 자동 혈압계(Dinamap model Pro Series DP110X-RW, 100V2; GE Medical System Information Technologies, Inc., Milwaukee, WI, USA)로 측정 전에 5분 안정을 취한 후 5분 간격으로 5번 반복 측정하였다. 만약 수축기 혈압이 10 mmHg 이상, 이완기 혈압이 5 mmHg 이상 차이가 나면, 6번째 추가로 측정을 하였고, 각 수치의 평균을 계산하였다.

안압은 앉은 자세에서 골드만압평안압계를 이용하여 측정하였고, 각막두께를 535 μ m 기준으로 50 μ m 차이를 보일 때마다 3 mmHg만큼 보정을 해주었다. 안압 변동은 매 측정 시 가장 높은 값과 낮은 값 차이로 정했고, 각 군의 평균값으로 비교하였다. 평균동맥압은(MAP)은 $MAP = DBP + [1/3(SBP - DBP)]$ 공식으로 계산되었으며, 평균안구관류압(MOPP) 특정 시간에 MAP와 안압(IOP)의 차이로 계산할 수 있는데(정맥압을 대체) $MOPP = 2/3(MAP - IOP)$ 식을 이용하여 계산하였다. 이완기안구관류압(DOPP) 측정하기 위해, 이완기 혈압(DBP)과 안압(IOP) 차이로 계산할 수 있으며, $DOPP = 2/3(DBP - IOP)$ 를 이용하였다. 평균동맥압(MAP)의 변동은 매 측정 시 가장 높은 측정치와 낮은 측정치의 차이로 보았으며, 각 군에서의 평균값을 구하여 사용하였다. 평균안구관류압(MOPP)와 이완기안구관류압(DOPP)의 변동치도 같은 방식으로 처리하여 분석하였다.

통계적 분석 방법으로는 SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였으며, two-tailed Student's *t*-test와 post hoc test (Scheffe's method)를 이용하여 각 군을 비교하였으며, paired *t*-test를 이용하여 분지망막정맥폐쇄 환자

의 양안을 비교하였다. 매 측정 시 여러 번 측정한 후 평균 값을 구하여 분석하였다.

각 변수는 단변량 선형 회귀 모델을 이용하여 망막신경 섬유층 두께와의 상관관계를 평가하였다. 예측변수로 평균 안압, 최대 안압, 안압변동치, 평균수축기혈압, 수축기혈압 변동치, 평균이완기혈압, 이완기혈압변동치, 평균동맥압, 동맥압변동치, 평균안구관류압, 평균안구관류압변동치, 평균이완기안구관류압, 이완기안구관류압변동치이다. 결과 변수는 빛간섭단층촬영(Cirrus HD-OCT)을 이용하여 측정한 평균, 상측, 하측부 망막신경섬유층 두께로 정하였고, p -value는 <0.05 를 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

분지망막정맥폐쇄를 가지고 있는 50명의 환자군(mean age, 64.84 ± 5.67 years; 24 women)과 50명의 건강한 대조군(mean age, 63.63 ± 6.54 years; 22 women)을 대상으로 연구가 진행되었다. 모든 대상자는 아시아인이었고 모든 망막정맥폐쇄 발병시기와 검사 측정 시기와의 평균 간격은 8.3 ± 2.4 months (range, 0.8–21.8 months)였다. 분지망막정맥폐쇄로 진단된 50안 중 32안(64%)은 우안이었으며, 18안(36%)은 좌안이였다. 침범된 망막 부위는 상이측 사분면이 37안(74%)이었으며, 하이측 사분면이 13안(26%)이었다.

망막신경섬유층의 두께는 빛간섭단층촬영(Cirrus HD-OCT)

으로 시신경 유두 주변에서 측정하였는데, 분지망막정맥폐쇄 환자와 대조군 사이에 유의한 차이를 보였다. 평균 망막신경섬유층 두께는 대조군에서 $110.52 \pm 10.45 \mu\text{m}$, 분지망막정맥폐쇄 환자의 반대안에서 $92.78 \pm 13.35 \mu\text{m}$, 분지망막정맥폐쇄안은 $69.79 \pm 13.10 \mu\text{m}$ 로 측정되었다(Table 1). 망막신경섬유층 두께가 분지망막정맥폐쇄 환자에서 유의하게 감소되어 있었다($p<0.001$). 분지망막정맥폐쇄안은 망막신경섬유층의 상측, 비측, 하측 사분면과 1, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12시 방향 부위에서 대조군과 비교 시 유의하게 감소되어 있었으며, 특히 상측부가 가장 많이 감소되어 있

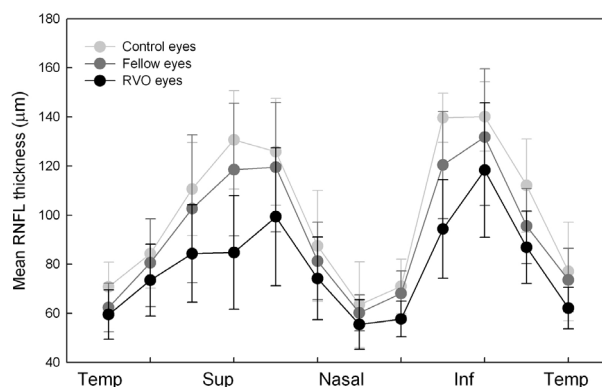


Figure 1. Comparison of optical coherence tomography clock-hour retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness profiles between healthy eyes, branched retinal vein occlusion eyes, and unaffected fellow eyes.

Table 1. Mean retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography

	Control	Fellow eyes	BRVO eyes	p -value*	p -value†	p -value‡
Average	110.52 ± 10.45	92.78 ± 13.35	69.79 ± 13.10	<0.001	<0.001	<0.001
Quadrant						
Temporal	76.05 ± 10.79	70.73 ± 8.81	62.25 ± 8.93	0.033	0.004	0.665
Superior	125.52 ± 11.84	111.06 ± 20.68	89.32 ± 18.47	0.011	<0.001	<0.001
Nasal	75.06 ± 7.77	74.49 ± 11.24	64.87 ± 8.74	0.257	0.024	0.152
Inferior	127.47 ± 11.41	111.83 ± 12.67	103.72 ± 16.26	<0.001	<0.001	0.193
Clock hours						
1	125.77 ± 17.39	119.50 ± 26.37	99.31 ± 28.07	0.013	<0.001	<0.001
2	87.45 ± 19.30	81.30 ± 15.85	74.18 ± 16.83	0.378	0.214	0.360
3	63.45 ± 7.81	60.20 ± 7.34	55.48 ± 10.11	0.455	0.489	0.532
4	70.99 ± 14.19	68.09 ± 9.13	57.67 ± 7.29	0.314	0.303	0.157
5	139.67 ± 21.75	120.45 ± 21.81	94.35 ± 20.11	<0.001	<0.001	<0.001
6	140.13 ± 22.57	131.74 ± 27.89	118.32 ± 27.42	0.040	<0.001	0.017
7	112.03 ± 17.44	95.56 ± 15.31	86.89 ± 14.73	<0.001	<0.001	0.164
8	77.06 ± 11.06	73.60 ± 12.90	62.12 ± 8.48	0.212	0.004	0.054
9	70.83 ± 10.04	62.35 ± 9.92	59.48 ± 10.02	0.236	0.017	0.608
10	84.31 ± 14.13	80.55 ± 17.90	73.49 ± 14.61	0.172	0.048	0.366
11	110.59 ± 19.00	102.61 ± 30.09	84.34 ± 19.88	0.147	<0.001	<0.001
12	130.66 ± 20.05	118.43 ± 27.04	84.78 ± 23.11	<0.001	<0.001	<0.001

Values are presented as mean \pm SD.

BRVO = branch retinal vein occlusion.

*Comparison between control and fellow eyes; †Comparison between control and BRVO eyes; ‡Comparison between fellow and BRVO eyes.

Table 2. Systemic and ocular measurements

	Normal controls	BRVO patients	p-value
Number	50	50	
Age (years)	63.63 ± 6.54	64.84 ± 5.67	0.721 [†]
Sex (male:female)	28:22	26:24	0.665 [‡]
Spherical equivalent (diopters)*	-0.63 ± 1.11	-0.54 ± 1.27	0.713 [†]
Intraocular pressure (mm Hg)*			
Mean	14.35 ± 2.33	14.54 ± 2.35	0.990 [†]
Peak	15.50 ± 2.39	16.27 ± 2.16	0.146 [†]
Fluctuation	1.59 ± 0.85	2.07 ± 0.96	0.112 [†]
Visual field exam (dB)*			
Mean deviation	-0.64 ± 2.46	-1.47 ± 1.26	0.255 [†]
Pattern standard deviation	1.57 ± 2.14	1.94 ± 1.04	0.131 [†]
Systemic hypertension (n)	10 (20.0%)	30 (60.0%)	<0.001 [‡]
Taking antihypertensive medication	8 (80.0%)	25 (83.3%)	0.831 [‡]
Systolic BP (mm Hg)			
Mean	125.93 ± 12.66	136.48 ± 12.19	0.164
Fluctuation	18.8 ± 3.55	25.67 ± 3.53	0.045
Diastolic BP (mm Hg)			
Mean	73.43 ± 11.94	80.60 ± 22.68	0.201
Fluctuation	19.0 ± 5.04	27.23 ± 4.86	0.037
Mean arterial pressure (mm Hg)			
Mean	92.26 ± 9.82	92.56 ± 10.35	0.535
Fluctuation	10.22 ± 7.03	19.89 ± 9.85	0.011

Values are presented as mean ± SD.

BRVO = branch retinal vein occlusion; BP = blood pressure.

*Values are for the unaffected fellow eyes in the RVO patients; [†]By independent *t*-test; [‡]By chi-square test.

Table 3. Measurements in intraocular pressure and ocular perfusion pressure

	Control eyes	Fellow eyes	p-value*
Ocular perfusion pressure			
Mean	47.16 ± 2.72	47.05 ± 2.08	0.791
Fluctuation	10.27 ± 2.31	17.71 ± 3.32	<0.001
Diastolic ocular perfusion pressure			
Mean	36.60 ± 2.85	35.45 ± 2.15	0.573
Fluctuation	10.01 ± 3.18	18.13 ± 3.36	<0.001

Values are presented as mean ± SD.

*By independent *t*-test.

었다(Table 1). 반대안은 이측, 상측, 하측과 1, 5, 6, 7, 12 시 방향에서 대조군과 비교 시 유의하게 감소되어 있었다. 분지망막정맥폐쇄안과 반대안 사이 비교에서는 상측부와 1, 5, 6, 8, 11, 12시 방향에서 유의한 차이를 보였다(Fig. 1).

평균안압은 분지망막정맥폐쇄 반대안과 대조군 사이에는 유의한 차이가 없었다(14.54 and 14.35 mmHg, respectively; $p=0.990$; Table 2). 또한 안압의 일중변동은 반대안과 대조군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다(2.07 mmHg in fellow eyes 1.43 mmHg in normal eyes $p=0.112$). 평균 수축기혈압과 평균이완기혈압도 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.164$ and $p=0.201$, respectively). 그러나 수축기혈압과 이완기혈압의 변동치는 분지정맥폐쇄 환자과 대조군 사이에 유의한 차이를 보였다($p=0.045$ and

$p=0.037$, respectively). 평균동맥압의 평균값은 두 군 사이에 유사했으나, 변동치는 분지망막정맥폐쇄 환자에서 유의하게 높았다(19.89 and 10.22 mmHg, respectively; $p=0.011$).

분지망막정맥폐쇄안의 반대안에서 계산된 평균안구관류압은 대조군과 비교 시 유의한 차이가 없었지만($p=0.791$), 일중변동은 반대안에서 17.71 mmHg, 대조군 정상안에서 10.27 mmHg로 차이가 컸다($p<0.001$). 이완기안구관류압의 평균은 유의한 차이가 없었으며($p=0.573$), 일중변동은 반대안에서 18.13 mmHg, 대조군 정상안에서 10.01 mmHg로 유의한 차이를 보였다($p<0.001$)(Table 3, Fig. 2).

Table 4는 단변량 선형 회귀 모델을 이용하여 독립예측변수와 결과변수 사이의 결과를 보여준다. 평균 망막신경섬유층

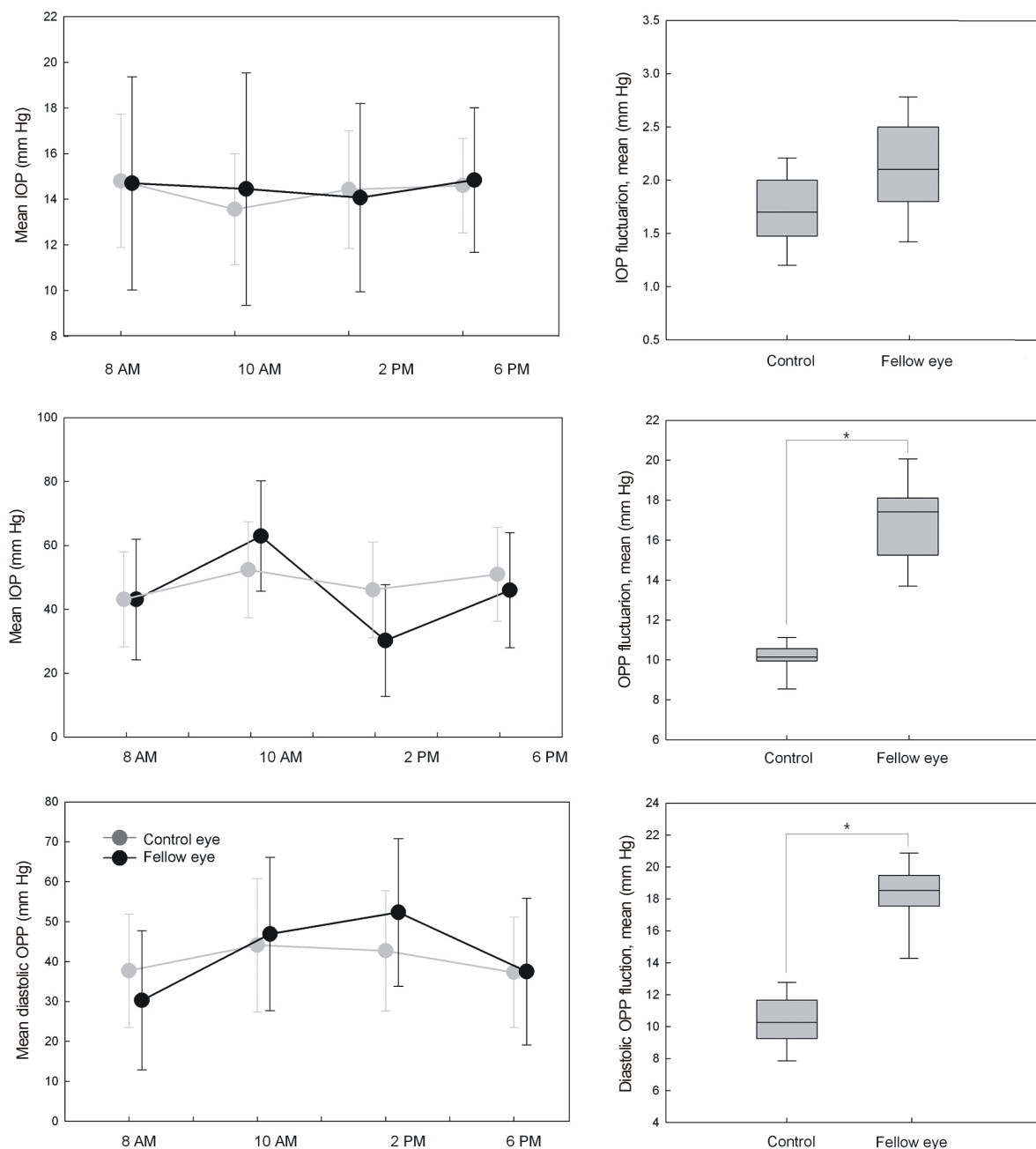


Figure 2. Fluctuation of intraocular pressure (IOP) and ocular perfusion pressure (OPP) in healthy control eyes and fellow eyes of unilateral branched retinal vein occlusion. The mean diurnal variation of IOP, mean OPP (MOPP) and mean diastolic OPP (DOPP) at different time points are shown (left column). The mean IOP, MOPP, and DOPP shows no significant difference at any time point between groups. The absolute diurnal changes of MOPP and DOPP shows significant difference (*) between the control eyes versus fellow eyes (right column).

두개의 유의한 예측변수는 평균수축기혈압($p=0.037$), 수축기혈압변동치($p=0.002$), 평균이완기혈압($p=0.039$), 이완기혈압변동치($p=0.001$), 평균동맥압의 평균값($p=0.025$), 평균동맥압변동치($p=0.006$), 평균안구관류압($p=0.013$), 평균안구관류압 변동치($p=0.001$), 평균이완기안구관류압($p=0.009$), 이완기안구관류압변동치($p=0.001$)이다. 망막신경섬유층의

상측부와 하측부 사분면의 유의한 예측변수로는 평균동맥압변동치($p=0.036$), 평균안구관류압($p=0.027$), 평균안구관류압변동치($p=0.024$), 평균이완기안구관류압($p=0.011$), 이완기안구관류압변동치($p=0.009$)이다.

Fig. 3은 단안 분지망막정맥폐쇄 환자에서 안구관류압의 일중 변동과 망막신경섬유층 손상과의 관련성을 보여주는

Table 4. Significance of independent variables in predicting outcomes of retinal nerve fiber layer thickness in the fellow eyes of unilateral BRVO by univariate models

Variable	Beta [95% CI]	p-value
Age	1.012 [0.721-4.433]	0.601
SE	0.934 [0.315-1.216]	0.522
History of systemic hypertension	1.167 [0.916-5.973]	0.048*
Systemic antihypertensive medication	1.033 [0.840-5.723]	0.379
VF MD	1.046 [0.753-3.816]	0.462
VF PSD	1.058 [0.801-3.573]	0.411
Mean IOP	1.121 [1.014-4.168]	0.130
Peak IOP	1.008 [0.912-3.410]	0.286
IOP fluctuation	1.104 [0.830-3.533]	0.187
Mean SBP	0.572 [0.313-0.914]	0.518
SBP fluctuation	1.032 [0.852-4.260]	0.386
Mean DBP	1.040 [0.971-1.114]	0.247
DBP fluctuation	1.173 [1.015-2.016]	0.016*
Mean MAP	0.928 [0.716-1.097]	0.540
MAP fluctuation	1.043 [0.917-1.180]	0.382
MOPP	1.044 [0.985-1.116]	0.251
MOPP fluctuation	1.028 [0.999-2.005]	0.256
Mean DOPP	1.128 [1.087-2.025]	0.200
DOPP fluctuation	0.163 [1.121-2.309]	0.009*

BRVO = branched retinal vein occlusion; SE = spherical equivalent; VF = visual field; MD = mean deviation; PSD = pattern standard deviation; IOP = intraocular pressure; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; MAP = mean arterial pressure; MOPP = mean ocular perfusion pressure; DOPP = diastolic ocular perfusion pressure.

* $p < 0.05$.

대표적인 증례를 보여준다. 증례 1은 안저검사에서 시신경 유두함몰비 0.5 정도이나 국소적인 패임이나 두께 감소가 없었고 양안 차이도 없어서 녹내장성 시신경소전은 아니었다. 좌안에 분지망막정맥폐쇄가 발병했으며, 빛간섭단층촬영 검사를 통해 발병안에 망막신경섬유층 두께가 감소되어 있는 것을 볼 수 있다. 하지만 반대안인 우안도 망막신경섬유층사진에서 보면 상이측부에 국소적인 망막신경섬유층 결손을 가지면서 11시 방향에 두께가 감소되어 있는 것을 볼 수 있다. 반대안은 정상안에 비하여 평균안구관류압과 이완기안구관류압 변동치가 크게 측정되었다.

고 찰

여러 대규모역학연구를 통해 안구관류압과 녹내장과의 관련성을 지지하는 근거가 제시되었으며, 이를 통해 밀접한 관련성을 보여 주었다.^{15,20} 또한 혈압과 안압은 시간에 따라 변동성이 크기 때문에 안구관류압도 변동성이 클 것으로 생각된다. 녹내장 환자에서 안구관류압이 변동성이 커지는 것은 야간에 혈압이 과도하게 떨어지는 것과 관련이 있으며, 이는 시야 검사의 변수들을 더 악화시키는 것과 관련 있다.^{17,21} 유사하게 안구관류압의 일중 변동은 녹내장의 위험인자로 판단된다.²² 녹내장의 발병 및 진행은 매일 반복적인 허혈성 손상과 관련있으며, 이는 일정한 안구관류압을

유지하는 자율조절 기전에 이상이 생기면서 재관류 시 발생할 수 있다.

우리는 망막정맥폐쇄와 녹내장과의 관련성에 주목하였으며, 이미 여러 보고에서 단안 망막정맥폐쇄 환자의 무증상 반대안에서 녹내장의 발병이 증가한다는 것을 보여주었다.^{12,13} 우리의 연구 결과는 분지망막정맥폐쇄안뿐만 아니라 반대안에서도 망막신경섬유층의 두께가 감소한다는 것을 보여준다.

본 연구에서 혈액학적 영향을 끼칠 수 있는 질환을 배제하였으나, 분지망막정맥폐쇄 질환이 고혈압과 밀접한 관련이 있어 배제할 수 없기에,^{10,23} 고혈압은 포함시켰다. 분지망막정맥폐쇄 환자 중에 30명(60%)이며, 정상인 군에서는 10명(20%)으로 유의한 차이를 보였다. 평균안구관류압과 평균이완기안구관류압은 반대안과 정상안 사이에 유의한 차이가 없었지만, 평균동맥압변동치, 평균안구관류압변동치, 이완기안구관류압변동치는 두 군 간에 유의한 차이를 보였다. 이는 고혈압 환자들이 항고혈압제 또는 혈액순환개선제 등을 복용하고 있었기 때문에 평균은 유의한 차이가 없으나, 일중 변동은 유의한 차이를 보이는 것으로 판단된다. 따라서 이와 같은 일중 변동의 유의한 차이가 망막정맥폐쇄 환자의 혈액학적 특성을 반영하며, 이를 근거로 무증상 반대안에서의 망막신경섬유층 두께 감소 원인을 찾고자 하였다.

단변량 선형 회귀 모델을 이용하였을 때, 반대안에서 평

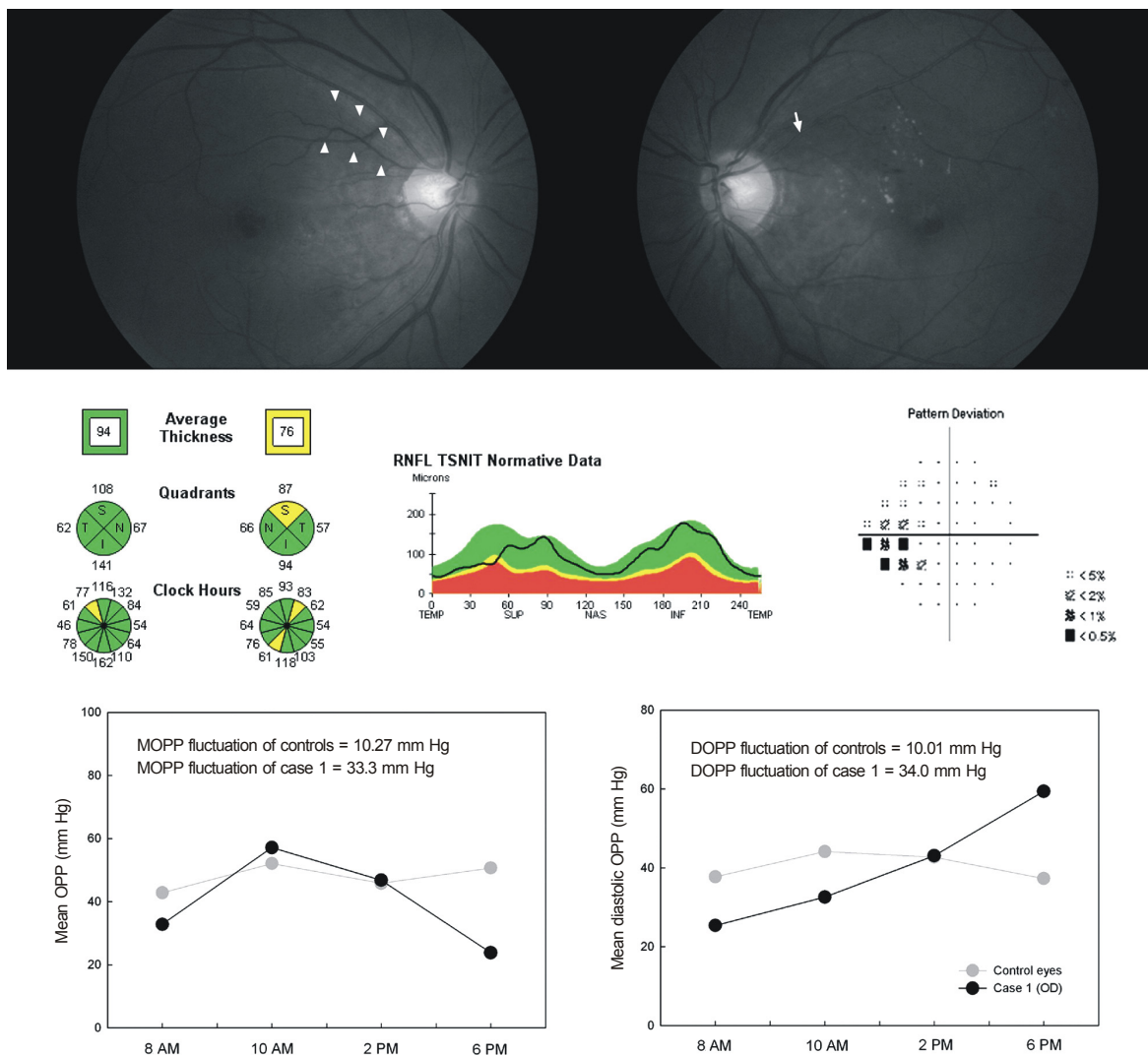


Figure 3. Representative case 1: 52-year-old man with branched retinal vein occlusion (BRVO) in the left eye. Larger diurnal MOPP, and DOPP fluctuation are observed in the fellow eye of the patient, compared to the mean of control eyes. The localized retinal nerve fiber layer (RNFL) defect is found in the superotemporal area in the fellow eye and superotemporal RNFL is reduced on OCT measurements.

균동맥압, 평균안구관류압, 이완기안구관류압 변동치는 망막신경섬유층 두께의 평균값, 상측부, 하측부와 관련이 있었다. 이는 분지망막정맥폐쇄와 녹내장 사이의 관련성을 입증해줄 중요한 근거를 제공한다. 망막정맥폐쇄 환자에서 평균안구관류압과 이완기안구관류압의 일중변동이 증가되면서, 재관류 시 손상이 매일 반복적으로 가해지면서 시신경 유두의 허혈성 손상으로 이어진다. 분지망막정맥폐쇄 환자에서 혈관 이상 또는 불안정한 안구 관류는 반대안의 망막신경섬유층에도 손상을 가져와 결국 녹내장성 손상으로 이어진다. 결국 분지망막정맥폐쇄는 녹내장성 손상에 더 취약한 상태로 만들어 녹내장의 위험인자로서의 역할을 한다.

망막정맥폐쇄의 병태생리학적 원인은 아직 완전히 밝혀지지 않았지만, 분지망막정맥폐쇄는 고혈압과 밀접한 연관

이 있다고 알려졌다.^{10,23} 고혈압은 미세혈관병증을 유발하며, 이는 미세혈관내피에 점선방향압력과 전단응력을 일으켜 혈관의 경화와 기저막 비후를 일으키게 되면서 혈류의 변화에 적절히 확장되는 능력이 제한된다.^{24,25} 이는 결국 안구 혈액 순환이 불충분하게 하고, 혈관의 자율조절력을 방해하게 된다. 따라서 고혈압과 동맥경화성 심혈관계 질환은 망막 혈관의 동정맥교차와 같은 동맥경화성 변화를 일으킬 수 있으며, 혈관내피세포의 손상과 혈전으로 망막정맥폐쇄로 이어질 수 있다.²⁶ 또 다른 망막정맥폐쇄의 병리적 요소로 동맥 부전이라는 보고도 있다.^{27,28} 분지망막정맥폐쇄 환자에서 대부분 혈압을 조절하기 위해 전신적 약물을 복용하고 있기 때문에, 평균 수축기혈압과 이완기혈압은 정상인과 유사하였지만, 수축기와 이완기 혈압의 변동성은 분지망

Table 5. Significance of independent variables in predicting outcomes of retinal nerve fiber layer thickness in the fellow eyes of unilateral BRVO by multivariate models

Variable	Beta [95% CI]	p-value
Age	1.008 [0.578-3.267]	0.720
SE	0.819 [0.310-1.082]	0.618
History of systemic hypertension	1.964 [0.893-4.510]	0.097
Systemic antihypertensive medication	0.617 [0.127-1.815]	0.446
DOPP fluctuation	1.911 [1.184-4.630]	0.005*

BRVO = branch retinal vein occlusion; SE = spherical equivalent; DOPP = diastolic ocular perfusion pressure.

*p < 0.05.

막정맥폐쇄 환자에서 더 큰 것으로 나타났다. 불안정하고 변동성이 큰 혈압은 분지망막정맥폐쇄 환자에서 안구관류압에 영향을 끼치고 시신경 유두에 지속적인 손상을 야기할 수 있다. 망막정맥폐쇄와 녹내장 사이의 상관관계에 대해서 중단연구가 필요하겠지만, 두 질환은 공통적인 병리적 기전을 가지고 있다. 본 연구 결과로 볼 때, 안구관류압의 변동이 공통적인 병리적 기전이라고 생각된다.

Kim et al²⁹은 본 연구와 유사한 결과를 발표한 바 있는데, 단안 망막정맥폐쇄 환자의 반대안에서 망막신경섬유층의 하측과 상이측부에서 두께 감소가 관찰되었다고 하였다. 이 원인으로 녹내장과 같은 전신적인 위험인자가 있을 것이라는 분석을 하였다. 본 연구에서는 단안 분지망막정맥폐쇄 환자에서의 여러 혈액학적 수치들을 측정 및 계산하여 혈액학적 특성을 정상인과 비교해 보았다. 이는 혈액학적 특성에서 망막정맥폐쇄 환자의 무증상 반대안에서 망막신경섬유층의 두께 감소의 원인을 설명할 수 있는 근거를 제시했다는 점에서 의의가 있다고 생각된다(Table 5).

본 연구의 한계점으로는 첫째, 인구집단 기반 연구가 아니어서, 더 많은 표본 수를 가지는 연구가 필요할 것으로 생각된다. 정상인과 분지망막정맥폐쇄 환자에서 안압, 안구관류압의 변화와 녹내장 유병률의 차이를 비교하는 것이 더 필요하다. 둘째로, 혈압과 안압 모두 한 번의 외래 방문으로 주어진 시간에 측정되었기 때문에, 주기적인 관류압 변동의 효과를 충분히 고려되지 않았다. 주기적인 평균안구관류압이 녹내장에 위험 인자라는 결과들이 이전에 있었기 때문에, 24시간 평균안구관류압, 이완기안구관류압을 측정하는 것이 더 정확하게 환자의 관류압을 평가하는데 필요할 것이다. 셋째로, 이론적인 공식에 근거하여 계산된 평균안구관류압이 실제 안구관류압을 반영하지 않을 수 있다. 안구혈류를 직접 측정한다면 결과는 달라질 수 있다. 본 연구의 대상자 중에 고혈압 환자 혈류의 자율조절기능 이상과 동맥경화와 같이 국소적으로 기능이 저하되어 있는 혈관 상태가 안구혈류에 영향을 줄 수 있다. 하지만 각 군에서 모든 환자는 같은 조건에서 측정되었기 때문에 두 군의 차이를 비교하는 데는 신뢰할 수 있다고 생각한다.

결론적으로 우리는 단안 분지망막정맥폐쇄 환자의 반대안과 정상인 사이에 안구관류압의 일중변동의 차이를 알아보고자 하였다. 상대적으로 안구관류압의 큰 변동은 매일 반복적인 허혈성 손상을 야기할 수 있으며, 이런 손상이 지속될수록 녹내장성 손상으로 일어날 수 있다. 본 연구의 결과를 통해, 분지망막정맥폐쇄가 정상인 군과 비교 시, 녹내장 발병을 더 잘 일으킬 수 있다는 것을 알 수 있었다. 분지망막정맥폐쇄 환자에서 안구의 혈액학적 특징에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각되며, 이는 분지망막정맥폐쇄와 녹내장 사이의 상관관계에 대하여 더 많은 사실을 밝혀줄 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) David R, Zangwill L, Badarna M, Yassur Y. Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure. *Ophthalmologica* 1988;197:69-74.
- 2) Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, et al. Prognostic factors for retinal vein occlusion: prospective study of 175 cases. *Ophthalmology* 1996;103:551-60.
- 3) Klein BE, Meuer SM, Knudtson MD, Klein R. The relationship of optic disk cupping to retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006;141:859-62.
- 4) McGrath MA, Wechsler F, Hunyor AB, Penny R. Systemic factors contributory to retinal vein occlusion. *Arch Intern Med* 1978;138:216-20.
- 5) Peduzzi M, Debbia A, Guerrieri F, Bolzani R. Abnormal blood rheology in retinal vein occlusion. A preliminary report. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1986;224:83-5.
- 6) Rath EZ, Frank RN, Shin DH, Kim C. Risk factors for retinal vein occlusions. A case-control study. *Ophthalmology* 1992;99:509-14.
- 7) Barnett EM, Fantin A, Wilson BS, et al; Ocular Hypertension Treatment Study Group. The incidence of retinal vein occlusion in the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology* 2010;117:484-8.
- 8) Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2006;124:726-32.
- 9) Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98:133-41.
- 10) Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of reti-

- nal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. Arch Ophthalmol 1996;114:1243-7.
- 11) Hayreh SS, Zimmerman MB, Beri M, Podhajsky P. Intraocular pressure abnormalities associated with central and hemicentral retinal vein occlusion. Ophthalmology 2004;111:133-41.
 - 12) The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for central retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol 1996;114:545-54.
 - 13) Sperduto RD, Hiller R, Chew E, et al. Risk factors for hemiretinal vein occlusion: comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion: the eye disease case-control study. Ophthalmology 1998;105:765-71.
 - 14) Hafez AS, Bizzarro RL, Rivard M, Lesk MR. Changes in optic nerve head blood flow after therapeutic intraocular pressure reduction in glaucoma patients and ocular hypertensives. Ophthalmology 2003;110:201-10.
 - 15) Tielsch JM, Katz J, Sommer A, et al. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. Arch Ophthalmol 1995;113:216-21.
 - 16) Sehi M, Flanagan JG, Zeng L, et al. Relative change in diurnal mean ocular perfusion pressure: a risk factor for the diagnosis of primary open-angle glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:561-7.
 - 17) Choi J, Jeong J, Cho HS, Kook MS. Effect of nocturnal blood pressure reduction on circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure: a risk factor for normal tension glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006;47:831-6.
 - 18) Ozbek Z, Saatci AO, Durak I, et al. Colour Doppler assessment of blood flow in eyes with central retinal vein occlusion. Ophthalmologica 2002;216:231-4.
 - 19) Tranquart F, Arsene S, Giraudeau B, et al. Initial color Doppler findings in retinal vein occlusion. J Clin Ultrasound 2000;28:28-33.
 - 20) Leske MC, Wu SY, Nemesure B, Hennis A. Incident open-angle glaucoma and blood pressure. Arch Ophthalmol 2002;120:954-9.
 - 21) Sehi M, Flanagan JG, Zeng L, et al. Anterior optic nerve capillary blood flow response to diurnal variation of mean ocular perfusion pressure in early untreated primary open-angle glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:4581-7.
 - 22) The Eye Disease Case-control Study Group. Risk factors for branch retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 1993;116:286-96.
 - 23) Arsène S, Giraudeau B, Le Lez ML, et al. Follow up by colour Doppler imaging of 102 patients with retinal vein occlusion over 1 year. Br J Ophthalmol 2002;86:1243-7.
 - 24) Williamson TH, Lowe GD, Baxter GM. Influence of age, systemic blood pressure, smoking, and blood viscosity on orbital blood velocities. Br J Ophthalmol 1995;79:17-22.
 - 25) Frangieh GT, Green WR, Barraquer-Somers E, Finkelstein D. Histopathologic study of nine branch retinal vein occlusions. Arch Ophthalmol 1982;100:1132-40.
 - 26) Paton A, Rubinstein K, Smith VH. Arterial insufficiency in retinal venous occlusion (a short symposium). Trans Ophthalmol Soc U K 1964;84:559-95.
 - 27) Rabinowicz IM, Litman S, Michaelson IC. Branch venous thrombosis--a pathological report. Trans Ophthalmol Soc U K 1969;88:191-210.
 - 28) Stewart RM, Clearkin LG. Insulin resistance and autoregulatory dysfunction in glaucoma and retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 2008;145:394-6.
 - 29) Kim MJ, Woo SJ, Park KH, Kim TW. Retinal nerve fiber layer thickness is decreased in the fellow eyes of patients with unilateral retinal vein occlusion. Ophthalmology 2011;118:706-10.

=ABSTRACT=

Diurnal Fluctuation of Ocular Perfusion Pressure in the Fellow Eyes of Branch Retinal Vein Occlusion

Chang Hyun Park, MD¹, Hae Young Park, MD¹, Jae Yoon Yoon, MD², Chan Kee Park, MD, PhD¹

*Department of Ophthalmology and Visual Science, Seoul St. Mary's Hospital,
The Catholic University of Korea College of Medicine¹, Seoul, Korea
Department of Ophthalmology, Saevit Eye Hospital², Goyang, Korea*

Purpose: To investigate diurnal change in blood pressure (BP), intraocular pressure (IOP), and ocular perfusion pressure (OPP) in patients with unilateral branch retinal vein occlusion (BRVO) and compare the results with healthy controls.

Methods: We conducted a prospective case-control study which included 50 patients with unilateral BRVO and 50 age-matched volunteers as controls. Each participant underwent a comprehensive ophthalmic examination including optical coherence tomography (OCT). BP and IOP were evaluated 4 times daily at 8 AM, 10 AM, 2 PM and 6 PM. The mean and fluctuation of BP, IOP, mean arterial pressure (MAP), mean OPP (MOPP), and diastolic OPP (DOPP) were compared between fellow eyes of BRVO patients and normal control eyes.

Results: The average retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness was significantly reduced in the fellow eyes of BRVO patients compared to control eyes ($p < 0.001$). Mean IOP and IOP fluctuation did not differ, but BP fluctuation (systolic BP fluctuation, $p = 0.045$; diastolic BP fluctuation, $p = 0.037$) and MAP fluctuation ($p = 0.011$) were greater in the fellow eyes of BRVO patients compared to normal eyes. The mean MOPP and DOPP did not differ between groups, however, the fluctuation of MOPP ($p < 0.001$) and DOPP ($p < 0.001$) were significantly increased in the fellow eyes of BRVO patients. The mean and fluctuation of BP, MAP, MOPP and DOPP were associated with reduced average RNFL thickness in the fellow eyes of BRVO patients.

Conclusions: These results suggest the fellow eyes of unilateral BRVO patients may be at risk of developing glaucomatous damage.

J Korean Ophthalmol Soc 2014;55(2):237-246

Key Words: Branch retinal vein occlusion, Diurnal fluctuation, Glaucoma, Ocular perfusion pressure

Address reprint requests to **Chan Kee Park, MD, PhD**

Department of Ophthalmology, The Catholic University of Korea Seoul St. Mary's Hospital
#222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea
Tel: 82-2-2258-1188, Fax: 82-2-599-7405, E-mail: ckpark@catholic.ac.kr